

Reinhold Kerbl, Karl Reiter, Lucas Wessel

Referenz Pädiatrie

Nephrologie

Lars Pape, Christine Okorn, Metin Cetiner, Martin Kreuzer, Thurid Ahlenstiel-Grunow, Anja Büscher, Rainer Büscher

Nephrologie

Ödeme

Lars Pape

Steckbrief

Generalisierte Ödeme sind das Leitsymptom beim nephrotischen Syndrom. Alternative Ursachen können bei Hypalbuminämie ein intestinaler Eiweißverlust und eine Proteinsynthesestörung sein. Bei Normoproteinämie können andere seltene Erkrankungen vorliegen. Lokalisierte Ödeme haben spezifische Ursachen.

Synonyme

- edema

Keywords

- Wassereinlagerung

Definition

Ein Ödem ist eine Einlagerung von Flüssigkeit im Gewebe.

Epidemiologie

Häufigkeit

- Zur Häufigkeit von Ödemen im Kindesalter gibt es keine genauen Angaben.

Altersgipfel

- wie nephrotisches Syndrom: 3–10 Jahre

Geschlechtsverteilung

- männlich : weiblich = 1:1

Prädisponierende Faktoren

- keine

Einteilung und Erscheinungsformen

- generalisiert: ja/nein (lokalisierte Ödeme: Insektenstich, Impfreaktion, Trauma, Allergie, Weichteilinfektion, Lymphabflussstauung)
- Hypoproteinämie (nein: Herzinsuffizienz, Allergie, Schilddrüsenfunktionsstörung, hormonelle Kontrazeptiva, SIADH, Schwangerschaft)
- Proteinurie (nein: intestinaler Eiweißverlust bei exsudativer Enteropathie oder Maladsorption oder Proteinsynthesestörung bei Lebererkrankung oder Mangelernährung)

- nephrotisches Syndrom (Abb. 195.1)



Abb. 195.1 Lidödeme bei nephrotischem Syndrom.

Symptomatik

- Gewichtszunahme
- sichtbare Einlagerungen (z.B. Lidödeme)
- eindrückbare Ödeme

Diagnostik

Red Flags

- s. Tab. 195.1

Tab. 195.1 Red Flags bei Ödemen.

Red Flags	Hinweis auf Notfall
deutlich verminderte Leistungsfähigkeit schwere Ödeme Tachykardie niedriger Blutdruck Fieber	Perikarderguss Peritonitis

Diagnostisches Vorgehen

- Anamnese, klinische Untersuchung und das Serumalbumin sowie das Urinalbumin sind die wichtigsten Parameter für die Differenzialdiagnose des Ödems, das primär in lokalisierte, und nicht lokalisierte Formen aufgeteilt werden kann.
- Bei den generalisierten Formen ist dann zu differenzieren, ob ein Eiweißverlust vorliegt und ob dieser renal bedingt ist oder nicht [1].

Anamnese

- Beginn
- Gewichtsverlauf
- schäumender Urin?

- Allergieanamnese
- Stuhlanamnese

Körperliche Untersuchung

- komplette körperliche Untersuchung mit Schwerpunkt auf Wassereinlagerungen

Labor

- Serumprotein/-albumin
- Urinprotein/-albumin
- Urinkreatinin

Bildgebende Diagnostik

Sonografie

- Aszites?
- Pleuraergüsse?
- Perikarderguss?
- Nierengröße und -morphologie

Echokardiografie

- ggf. bei Verdacht auf kardiale Ursache

Röntgen

- ggf. mit Frage Lungenödem/Pleuraerguss

Differenzialdiagnosen

- Abklärung der Differenzialdiagnose mittels Tab. 195.2 und Abb. 195.2

Tab. 195.2 Differenzialdiagnosen von Ödemen.

Differenzialdiagnose (absteigend sortiert nach klinischer Relevanz)	Häufigkeit der Differenzialdiagnose im Hinblick auf das Leitsymptom (häufig, gelegentlich, selten)	richtungsweisende Diagnostik/Befunde/zusätzliche Leitsymptome	Sicherung der Diagnose
nicht generalisierte Ödeme			
Insektenstich	häufig	Einstichstelle, Anamnese	
Impfreaktion	häufig	Anamnese	
Allergie	häufig	Anamnese	IgE, spez. IgE
Weichteilinfektion	häufig	Anamnese, Klinik	CRP, Procalcitonin
Lymphabflussstörung	selten	Klinik	Lymphografie
Trauma	häufig	Anamnese, klin. Untersuchung	Röntgen
generalisierte Ödeme mit Hypoproteinämie ohne Proteinurie			
Intestinaler Eiweißverlust (exsudative Enteropathie, Maladsorption)	selten	Klinik	
Proteinsynthesestörung	selten	Lebererkrankung	CHE, Gerinnung
Mangelernährung	selten (in Europa)	Ernährungsprotokoll	
generalisierte Ödeme mit Hypoproteinämie mit Proteinurie			
Glomerulonephritis/Vaskulitis	selten	zusätzlich nephrotisches Syndrom	Nierenbiopsie
nephrotisches Syndrom	gelegentlich	Klinik	

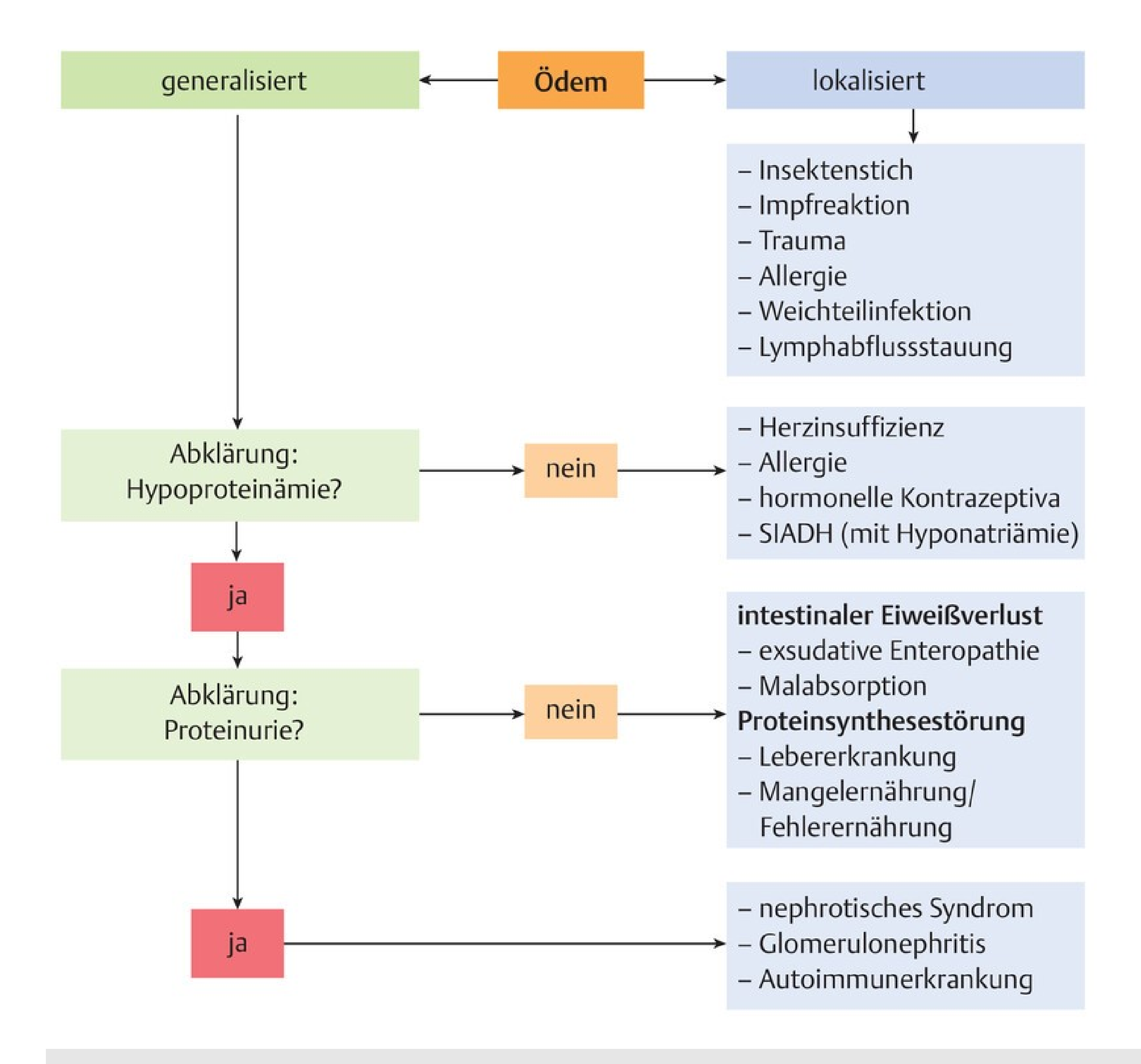


Abb. 195.2 Differenzialdiagnose Ödeme.

[2]

Literatur

Quellenangaben

- [1] Dötsch J, Weber LT. Nierenerkrankungen im Kindes- und Jugendalter. Berlin Heidelberg: Springer; 2017: 97
- [2] Rosenecker, J. Pädiatrische Differenzialdiagnostik. Berlin Heidelberg: Springer; 2014

Proteinurie

Christine Okorn

Steckbrief

Ein vermehrter Eiweißverlust über die Nieren gilt als Kennzeichen einer Nierenfehlfunktion. Bedeutsam ist bei einer Persistenz des Befunds die exakte Quantifizierung und Differenzierung der Proteine. Es gilt zu klären, ob es sich um eine kleine oder große Proteinurie handelt. Zudem muss differenziert werden, ob eine glomeruläre selektive oder unselektive und/oder tubuläre Proteinurie vorliegt. Stets sollten Warnhinweise in die Diagnostik einbezogen werden – wie eine glomeruläre (Mikro-)Hämaturie, ein arterieller Hypertonus und/oder eine Einschränkung der Nierenfunktion. Als Sonderformen der glomerulären Proteinurie sind eine funktionelle kleine Proteinurie infolge einer erhöhter glomerulären Perfusion bspw. bei Fieber/Anstrengung und die orthostatische Proteinurie zu berücksichtigen [1], [2].

Synonyme

- proteinuria

Keywords

- Proteinurie
- glomerulär/tubulär
- nephrotisches/nephritisches Syndrom

Definition

Unter einer Proteinurie versteht man den vermehrten Eiweißverlust über den Urin von mehr als 4mg/m^2 KOF (Körperoberfläche)/h bzw. mehr als 100mg/m^2 KOF/d im Sammelurin oder eine Eiweiß-Kreatinin-Ratio von mehr als 200mg/g Kreatinin im 1. Morgenurin.

Epidemiologie

Häufigkeit

- Die Häufigkeit richtet sich nach der jeweiligen Grunderkrankung.

Altersgipfel

- Der Altersgipfel richtet sich nach der jeweiligen Grunderkrankung.

Geschlechtsverteilung

- Die Geschlechtsverteilung richtet sich nach der jeweiligen Grunderkrankung.

Prädisponierende Faktoren

- Die prädisponierenden Faktoren richten sich nach der jeweiligen Grunderkrankung.

Einteilung und Erscheinungsformen

Quantifizierung der Proteinurie

- kleine Proteinurie:
  - 4–40mg/m^2 KOF/h bzw. 100–1000mg/m^2 KOF/d im Sammelurin
  - 200–2000mg/g Kreatinin im Spontanurin
- große Proteinurie:
  - >40mg/m^2 KOF/h bzw. >1000mg/m^2 KOF/d im Sammelurin
  - > 2000mg/g Kreatinin im Spontanurin

Ursprung der Proteinurie

- glomeruläre Proteinurie:
  - selektiv: Markerproteine: Albumin/Transferrin (Molekulargewicht bis 70000Da)
  - unselektiv: Markerprotein: Immunglobulin G (Molekulargewicht >70000Da)
- tubuläre Proteinurie: Markerproteine: α_1-Mikroglobulin, β_2-Mikroglobulin

Differenzierung zwischen nephrotischem und nephritischem Syndrom

Bei vielen Erkrankungsbildern kann auch eine Kombination aus nephrotischem und nephritischem Syndrom vorliegen.

- nephrotisch:
  - große Proteinurie
    - > 40mg/m^2 KOF/h bzw. >1000mg/m^2 KOF/d im Sammelurin
    - >2000mg/g Kreatinin im Spontanurin
  - Hypalbuminämie: Serumalbumin <2,5g/dl
- nephritisch:
  - glomeruläre Hämaturie
  - kleine Proteinurie:
    - 4–40mg/m^2 KOF/h bzw. 100–1000mg/m^2 KOF/d im Sammelurin
    - 200–2000mg/g Kreatinin im Spontanurin
  - Einschränkung der glomerulären Filtration (GFR)
  - arterieller Hypertonus

Symptomatik

- Die Symptomatik variiert je nach Schweregrad der Proteinurie und Ätiologie.
- kleine Proteinurie: meist asymptomatisch, ggf. schäumender Urin
- große Proteinurie/nephrotisches Syndrom: Leitsymptom Ödeme (insbesondere Lid- und Unterschenkelödeme)
- nephritisches Syndrom: Hämaturie, Hypertonus, Oligurie

Diagnostik

Red Flags

- s. Tab. 196.1

Tab. 196.1 Red Flags bei Proteinurie.

Red Flags	Hinweis auf Notfall
akuter Verlauf reduzierter Allgemeinzustand Oligurie Hypertonie/Hypotonie	rapid progressive Glomerulonephritis
akute Kopfschmerzen Erhöhung der D-Dimere	Sinusvenenthrombose

Diagnostisches Vorgehen

- Anamnese, klinische Untersuchung und die unten genannte Labordiagnostik sollen der differenzialdiagnostischen Klärung dienen.
- Ggf. sollte eine perkutane Nierenbiopsie ergänzt werden.

Anamnese

- zeitlicher Verlauf
- Ödeme, schäumender Urin? Gewichtszunahme?
- Makrohämaturieepisoden – ggf. infektassoziiert?
- Purpura, Gelenk-/Bauchschmerzen?
- Vorerkrankungen?
- bekannte familiäre Nierenerkrankungen?

Körperliche Untersuchung

- allgemeine pädiatrisch-internistische Untersuchung inklusive Blutdruckmessung
- Ödeme?
- ausladendes Abdomen/verstrichener Nabel als Hinweis auf Aszites?
- Purpura?

Labor

- Urindiagnostik: Eiweiß-Kreatinin-Ratio/Albumin-Kreatinin-Ratio, Einzelproteinanalyse (U-Albumin, U-α_1-Mikroglobulin, Urin-IgG), Urinmikroskopie

Mikrobiologie

Serologie

- Kreatinin, Harnstoff, Elektrolyte, Gesamteiweiß, Albumin, Cholesterin
- Komplement C3, C4
- Antistreptolysintiter, Anti-DNAse B
- IgA (Immunglobulin A)
- ANA (antinukleäre Antikörper), Anti-dsDNA (doppelsträngige DNA), ANCA (antineutrophile zytoplasmatische Antikörper)
- Hepatitisserologie, ggf. HIV (humanes Immundefizienzvirus)

Bildgebende Diagnostik

Sonografie

- Darstellung von Nierenparenchym und -volumen
- Aszites?
- Pleura-/Perikarderguss?

MRT

- ggf. bei Verdacht auf Sinusvenenthrombose (Kopfschmerzen, erhöhte D-Dimere) im Rahmen eines nephrotischen Syndroms

Instrumentelle Diagnostik

24-Stunden-Blutdruckmessung

- ggf. bei nephritischem Syndrom mit arteriellem Hypertonus

Histologie, Zytologie und klinische Pathologie

Perkutane Nierenbiopsie

- Die Indikation für eine Nierenbiopsie sollte stets in einem kindernephrologischen Zentrum gestellt werden.
- Eine Indikation sollte bei den nachfolgenden Befunden diskutiert werden:
  - persistierende große Proteinurie >1 g/m^2 KOF/d
  - Einschränkung der GFR
  - persistierende pathologische Befunde in Komplement- und/oder Autoimmundiagnostik
  - steroidresistentes nephrotisches Syndrom
  - persistierende kleine Proteinurie unklarer Genese

Molekulargenetische Diagnostik

- Eine Molekulargenetik kann je nach vermuteter Grunderkrankung (Bsp. steroidresistentes Syndrom) sinnvoll sein.

Differenzialdiagnosen

- s. Tab. 196.2

Tab. 196.2 Differenzialdiagnosen der Proteinurie.

Differenzialdiagnose (absteigend sortiert nach klinischer Relevanz)	Häufigkeit der Differenzialdiagnose im Hinblick auf das Leitsymptom (häufig, gelegentlich, selten)	richtungsweisende Diagnostik/Befunde/zusätzliche Leitsymptome	Sicherung der Diagnose
intermittierende Proteinurie			
physiologische Proteinurie	häufig	Auftreten bei Fieber/Anstrengung	intermittierender Befund
orthostatische Proteinurie	häufig	Proteinurie nur bei Orthostase zu erheben	keine Proteinurie im 1. Morgenurin sowie im nächtlichen Sammelurin
falsch positiver Urinstix	gelegentlich	konzentrierter Urin, alkalischer Urin-pH (>8), verzögertes Ablesen, zeitgleich Vorliegen eines Harnwegsinfekts, Kontamination mit Antiseptika	Normalisierung des Urinstix nach Behebung der Fehlerquelle
glomeruläre Proteinurie			

ARA = American Rheumatism Association, seit 1958: American College of Rheumatology (ACR), ASL = Argininosuccinat-Lyase, EHEC = enterohemorrhagic Escherichia coli, HUS = hämolytisch-urämisches Syndrom.

Differenzialdiagnose (absteigend sortiert nach klinischer Relevanz)	Häufigkeit der Differenzialdiagnose im Hinblick auf das Leitsymptom (häufig, gelegentlich, selten)	richtungsweisende Diagnostik/Befunde/ zusätzliche Leitsymptome	Sicherung der Diagnose
Minimal-Change-Glomerulonephritis	häufig	nephrotisches Syndrom mit klassischer Manifestation im Kleinkindalter; Lid-/Unterschenkelödeme	bei steroidsensiblem nephrotischem Syndrom klinische Diagnose Nierenbiopsie beweisend, aber i.d.R. nicht notwendig
fokal segmentale Glomerulosklerose	gelegentlich	meist große Proteinurie mit Manifestation jenseits des Kleinkindalters	Nierenbiopsie
Alport-Syndrom	gelegentlich	Mikrohämaturie, ggf. positive Familienanamnese im Verlauf Proteinurie, Hypertonus, progrediente Niereninsuffizienz extrarenale Symptome: Innenohrschwerhörigkeit, Augensymptome	Molekulargenetik: COL4A5, COL4A3, COL4A4
Purpura Schönlein-Henoch (IgA-Vaskulitis)	gelegentlich	Purpura mit palpablen kutanen Effloreszenzen, ggf. Arthritis, Bauchschmerzen	klinische Diagnose bei großer Proteinurie/ GFR-Abfall perkutane Nierenbiopsie
postinfektiöse GN	gelegentlich	nephritisches Syndrom infolge eines Infekts der oberen Atemwege/seltener Gastroenteritis	Komplement C3 erniedrigt ASL oder Anti-DNAse B erhöht Nierenbiopsie beweisend
IgA-Nephritis	selten	infektassoziierte schmerzlose Makrohämaturieepisoden	perkutane Nierenbiopsie
Lupusnephritis	selten	extrarenale Symptome (siehe ARA-Kriterien) erhöhter ANA-Titer mit Anti-dsDNA Komplement C3 und C4 erniedrigt	Nierenbiospie
hämolytisch-urämisches Syndrom (HUS)	selten	typische Konstellation mit Anämie, Thrombozytopenie, Nierenfunktionseinschränkung blutige Durchfälle bei typischem HUS Komplementverbrauch bei atypischem HUS	laborchemische Sicherung der Diagnose mit dem Nachweis von EHEC respektive Komplementverbrauch bei atyp. HUS
virusassoziierte Nephropathie	selten	vorangehende/bekannte Virusinfektion	Virologie (Hepatitis B/C, HIV)
Amyloidose	selten	Befunde im Sinne der Grunderkrankung	Nierenbiopsie
Diabetes mellitus	häufig (im Erwachsenenalter)	Befunde im Sinne der Grunderkrankung	
Hypertonus	häufig (im Erwachsenenalter)	Befunde im Sinne der Grunderkrankung	
seltenere Glomerulonephritiden	selten	s. entsprechende Kapitel	Nierenbiopsie
Tubuläre Proteinurie			
Pyelonephritis	häufig	Flankenschmerzen, Fieber	Leukozyturie sowie signifikante Bakteriurie
interstitielle Nephritis	gelegentlich	akuter Krankheitsverlauf meist deutlich reduzierter Allgemeinzustand sonografisch echoreiche, vergrößerte Nieren beidseits	Nierenbiopsie beweisend

ARA = American Rheumatism Association, seit 1958: American College of Rheumatology (ACR), ASL = Argininosuccinat-Lyase, EHEC = enterohemorrhagic Escherichia coli, HUS = hämolytisch-urämisches Syndrom.

Differenzialdiagnose (absteigend sortiert nach klinischer Relevanz)	Häufigkeit der Differenzialdiagnose im Hinblick auf das Leitsymptom (häufig, gelegentlich, selten)	richtungsweisende Diagnostik/Befunde/ zusätzliche Leitsymptome	Sicherung der Diagnose
Analgetikaabusus/ Chemotherapeutika	gelegentlich	Anamnese	
proximale renal tubuläre Azidose	selten	Erbrechen, Gedeihstörung, Polyurie, Exsikkose	laborchemische Diagnosesicherung mit dem Nachweis einer hyperchlorämischen Azidose
Zystinose	selten	renales Fanconi-Syndrom, Kleinwuchs, progrediente Niereninsuffizienz	quantitative Zystinbestimmung in den Leukozyten, Nachweis von Zystinkristallen in der Kornea, Molekulargenetik
Lowe-Syndrom	selten	kongenitales Katarakt/Glaukom, mentale Retardierung, muskuläre Hypotonie, renales Fanconi-Syndrom	Molekulargenetik

ARA = American Rheumatism Association, seit 1958: American College of Rheumatology (ACR), ASL = Argininosuccinat-Lyase, EHEC = enterohemorrhagic Escherichia coli, HUS = hämolytisch-urämisches Syndrom.

Literatur

Quellenangaben

- [1] Dötsch J, Weber LT, Hrsg. Nierenerkrankungen im Kindes- und Jugendalter. Heidelberg: Springer; 2017
- [2] Geary DF, Schaefer F, Hrsg. Comprehensive Pediatric Nephrology. München: Elsevier; 2008

Hämaturie

Christine Okorn

Steckbrief

Bei der Hämaturie kann unterschieden werden zwischen der selteneren Makro- und der Mikrohämaturie. Die Mikrohämaturie ist ein häufig vorübergehender Befund, welcher bei Vorsorgeuntersuchungen oder Infekten im Urinstreifentest auffällt. Bei persistierender Mikrohämaturie sollte eine weitere Abklärung erfolgen. Da im Urinstreifentest neben Erythrozyten auch freies Hämoglobin/Myoglobin nachgewiesen wird, sollte sich eine Urinmikroskopie anschließen. Bei dem Nachweis von Erythrozyten sollte differenziert werden zwischen eumorphen und dysmorphen Erythrozyten (Akanthozyten). Finden sich mehr als 10% Akanthozyten, spricht dies für eine glomeruläre Genese. Andernfalls ist eine nicht glomeruläre Genese wahrscheinlich. Ergänzend sollte geprüft werden, ob eine begleitende Proteinurie vorliegt [1], [2].

Synonyme

- microscopic hematuria
- macroscopic hematuria

Keywords

- Mikrohämaturie
- Makrohämaturie
- glomerulär

- nicht glomerulär

Definition

Eine Mikrohämaturie ist definiert als >5 Erythrozyten/µl im frischen unzentrifugierten Mittelstrahlurin.

Von einer Makrohämaturie spricht man bei sichtbarer Braun- oder Rotfärbung des Urins durch Erythrozyten.

Epidemiologie

Häufigkeit

- Prävalenz von 0,2 bis 0,9%

Altersgipfel

- Der Altersgipfel richtet sich nach der jeweiligen Grunderkrankung.

Geschlechtsverteilung

- Die Geschlechtsverteilung richtet sich nach der jeweiligen Grunderkrankung.

Prädisponierende Faktoren

- Die prädisponierenden Faktoren richten sich nach der jeweiligen Grunderkrankung.

Einteilung und Erscheinungsformen

- Nach dem optischen Erscheinungsbild kann differenziert werden zwischen:
  - Makrohämaturie
  - Mikrohämaturie
- Je nach Erythrozytenmorphologie (eumorph/dysmorph) kann differenziert werden zwischen:
  - nicht glomerulärer Hämaturie
  - glomerulärer Hämaturie

Symptomatik

- Es kann optisch unterschieden werden, ob es sich um eine Makro- oder Mikrohämaturie handelt.
- Makrohämaturie: schmerzlos oder schmerzhaft
- Mikrohämaturie: meist asymptomatisch
- extrarenale Symptome je nach Genese:
  - Ödeme, je nach Ausmaß einer begleitenden Proteinurie
  - Purpura, Gelenk-, Bauchschmerzen
  - erhöhte Fotosensibilität
  - Hörminderung
  - ophthalmologische Auffälligkeiten

Diagnostik

Red Flags

- s. Tab. 197.1

Tab. 197.1 Red Flags bei Makro-/Mikrohämaturie.

Red Flags	Hinweis auf Notfall
schmerzhafte Makrohämaturie sonografischer Nachweis eines Konkrements HTS Grad IV	postrenales akutes Nierenversagen durch Konkremente

GFR = glomeruläre Filtrationsrate, HTS = Harntransportstörungen (Harnstau/Harnstauung).

Red Flags	Hinweis auf Notfall
Erniedrigung der GFR	
akuter Verlauf reduzierter Allgemeinzustand Oligurie Hypertonus Abfall der GFR	rapid progressive Glomerulonephritis
Makrohämaturie in der Neugeborenenperiode sonografisch erhöhtes Nierenvolumen mit erhöhter Echogenität sonografisch direkter/indirekter Nachweis einer Nierenvenenthrombose	Nierenvenenthrombose
GFR = glomeruläre Filtrationsrate, HTS = Harntransportstörungen (Harnstau/Harnstauung).	

Diagnostisches Vorgehen

- Bei einem wiederholt positiven Urinstreifentest in 3 aufeinanderfolgenden Untersuchungen innerhalb von 3 bis 6 Monaten sollte eine weiterführende Diagnostik initiiert werden.

Anamnese

- zeitlicher Verlauf?
- Vorerkrankungen, vorangehende Harnwegsinfekte?
- Medikamenten-/Nahrungsmittelanamnese
- Makrohämaturieepisoden, ggf. infektassoziiert, schmerzhafte Makrohämaturie?
- Ödeme?
- Purpura, Gelenk-, Bauchschmerzen?
- erhöhte Fotosensibilität?
- bekannte familiäre Nierenerkrankungen?
- Hörminderung?
- ophthalmologische Auffälligkeiten?

Körperliche Untersuchung

- allgemeine pädiatrisch-internistische Untersuchung inklusive Blutdruckmessung
- Ödeme?
- Purpura?
- Arthritis?
- Bauchschmerzen?
- Schmetterlingserythem?
- Exanthem?
- Flankenschmerzen?
- vergrößert zu palpierende Nieren?
- Fieber?

Labor

- Urinstreifentest:
  - Nachweis von Erythrozyten, freiem Hämoglobin und Myoglobin
  - Bei einem wiederholt positiven Befund sollte eine weiterführende Diagnostik initiiert werden.
- weiterführende Urindiagnostik:
  - Urinmikroskopie mit Quantifizierung der Erythrozyten sowie Beurteilung der Erythrozytenmorphologie
  - eumorphe Erythrozyten = nicht glomeruläre Genese
  - dysmorphe Eythrozyten (>10% Akanthozyten) = glomeruläre Genese

    - Bestimmung von Eiweiß-Kreatinin-Ratio/Albumin-Kreatinin Ratio
    - Einzelproteinanalyse (U-Albumin, U-α_1-Mikroglobulin, Urin-IgG)

Mikrobiologie

Kulturen

- Eine Urinkultur sollte bei begleitender Leukozyturie erfolgen.

Serologie:

- Kreatinin, Harnstoff, Elektrolyte, Gesamteiweiß, Albumin, Cholesterin
- Komplement C3, C4
- Antistreptolysintiter, Anti-DNAse B
- IgA (Immunglobulin A), ANA (antinukleärer Antikörper), Anti-dsDNA, ANCA (antineutrophiler zytoplasmatischer Antikörper)

Bildgebende Diagnostik

Sonografie

- Darstellung von Nierenparenchym und -volumen
- Hinweis auf Konkremente/Nephrokalzinose?

Instrumentelle Diagnostik

24-Stunden-Blutdruckmessung

- ggf. bei nephritischem Syndrom mit hypertensiven Werten in der Einzelblutdruckmessung

Uroflowmetrie

- Bei dem Verdacht auf eine Urethritis posterior sollte ergänzend ein Uroflow (hoher Flow mit raschem Peak) erfolgen.

Histologie, Zytologie und klinische Pathologie

Perkutane Nierenbiopsie

- Die Indikation für eine Nierenbiopsie sollte stets in einem kindernephrologischen Zentrum gestellt werden.
- Eine Indikation sollte bei den nachfolgenden Befunden diskutiert werden:
    - persistierende große Proteinurie >1g/m^2 KOF (Körperoberfläche)/d
    - Einschränkung der GFR
    - persistierende pathologische Befunde in Komplement- und/oder Autoimmundiagnostik
    - persistierende Mikrohämaturie (>1 Jahr) mit kleiner, glomerulärer Proteinurie und negativer Alportgenetik

Zystoskopie

- In der Regel besteht bei einer Mikrohämaturie im Kindesalter keine (!) Indikation für eine diagnostische Zystoskopie.
- Bei dem Vorliegen einer nicht glomerulären Hämaturie und dem Verdacht auf eine Raumforderung in den ableitenden Harnwegen erscheint eine Zystoskopie in Absprache mit einem Kinderurologen sinnvoll.
- In seltenen Fällen kann auch die Diagnose einer Urethritis posterior mithilfe einer Zystoskopie gesichert werden; die Diagnose kann in aller Regel jedoch klinisch gestellt werden.

Molekulargenetische Diagnostik

- bei persistierender Mikrohämaturie: COL4A5, COL4A4, COL4A3 (ggf. MYH9) bzw. NGS-Panel (NGS = Next Generation Sequencing) für Mikrohämaturie

Differenzialdiagnosen

- s. Tab. 197.2

Tab. 197.2 Differenzialdiagnosen der Hämaturie.

Differenzialdiagnose (absteigend sortiert nach klinischer Relevanz)	Häufigkeit der Differenzialdiagnose im Hinblick auf das Leitsymptom (häufig, gelegentlich, selten)	richtungsweisende Diagnostik/Befunde/ zusätzliche Leitsymptome	Sicherung der Diagnose
falsch positiver Urinstreifentest			
Nahrungsmittel	gelegentlich	keine Erythrozyten in der Urinmikroskopie	Nahrungsmittelanamnese: rote Bete (Betanidin) Rhabarber (Anthronderivate) Brombeeren Lebensmittelfarbstoffe
Medikamente	gelegentlich	keine Erythrozyten in der Urinmikroskopie	Medikamentenanamnese: Nitrofurantoin, Ibuprofen Metronidazol, Rifampicin Phenytoin, Deferoxamin
Bakterien	selten	keine Erythrozyten in der Urinmikroskopie	Urinkultur: Serratia marcescens
nicht glomeruläre Hämaturie			
Harnwegsinfektion	häufig	Dysurie, Pollakisurie	Leukozyturie Erregernachweis in der Urinkultur, seltener viral bedingte Zystitis/parasitäre Zystitis
Nephrolithiasis/ Nephrokalzinose	gelegentlich	bei Nephrolithiasis kolikartige Beschwerden	sonografischer Nachweis von Konkrementen/ Nephrokalzinose Urindiagnostik auf lithogene Substanzen: Hyperkalziurie, Hyperoxalurie Hypozitraturie, Zystinurie Hyperurikosurie
Nierenkontusion/-ruptur	gelegentlich	Trauma in der Anamnese	sonografischer Nachweis
Zystennieren	gelegentlich	meist schmerzhafte Makrohämaturie bei Ruptur einer Zyste	sonografischer Nachweis
Tumoren der ableitenden Harnwege	selten	Raumforderung in der Sonografie	Zystoskopie, MRT/CT
Koagulopathien	selten	hämorrhagische Diathese	Störungen in der Hämostase
Nussknackerphänomen	selten	intermittierende Hämaturie	Nachweis in der Doppler-Sonografie
Urethritis posterior	gelegentlich	schmerzhafte Makrohämaturie gegen Ende der Miktion; meist jugendliche, männliche Patienten	Uroflow: hoher Flow mit raschem Peak klinische Diagnose ggf. Zystoskopie
tubulointerstitielle Nephritis	gelegentlich	akuter Krankheitsbeginn meist deutlich reduzierter Allgemeinzustand sonografisch echoreiche, vergrößerte Nieren beidseits	Nierenbiopsie beweisend
Nierenvenenthrombose	selten	Makrohämaturie in der Neugeborenenperiode	Nachweis in der Doppler-Sonografie
Münchhausen-Syndrom	gelegentlich	Erythrozyturie ohne weitere pathologische Befunde	Ausschlussdiagnose

ANA = antinukleärer Antikörper, ARA = American Rheumatism Association, ASL = Argininosuccinat-Lyase, dsDNA = doppelsträngige DNA, GFR = glomeruläre Filtrationsrate, HUS = hämolytisch-urämisches Syndrom, RR = Riva-Rocci, STEC = shigatoxinbildendes Escherichia coli.

Differenzialdiagnose (absteigend sortiert nach klinischer Relevanz)	Häufigkeit der Differenzialdiagnose im Hinblick auf das Leitsymptom (häufig, gelegentlich, selten)	richtungsweisende Diagnostik/Befunde/zusätzliche Leitsymptome	Sicherung der Diagnose
glomeruläre Hämaturie			
Syndrom der dünnen Basalmembran	gelegentlich	isolierte Mikrohämaturie ohne Proteinurie; fehlende extrarenale Symptome; normotensive RR-Werte	ggf. positive Familienanamnese ohne Niereninsuffizienz/ Innenohrschwerhörigkeit ggf. Nachweis einer Mutation im COL4A3 oder COL4A4 Gen Ausschlussdiagnose
Alport-Syndrom	selten	Mikrohämaturie, ggf. positive Familienanamnese im Verlauf Proteinurie, Hypertonus, progrediente Niereninsuffizienz extrarenale Symptome: Innenohrschwerhörigkeit, Augensymptome	Molekulargenetik: COL4A5, COL4A3, COL4A4
IgA-Nephritis	selten	infektassoziierte schmerzlose Makrohämaturieepisoden	perkutane Nierenbiopsie
Purpura Schönlein-Henoch	gelegentlich	Purpura mit palpablen kutanen Effloreszenzen, ggf. Arthritis, Bauchschmerzen	klinische Diagnose bei großer Proteinurie/GFR-Abfall perkutane Nierenbiopsie
postinfektiöse Glomerulonephritis	selten	nephritisches Syndrom meist infolge eines Infekts der oberen Atemwege	Komplement C3 erniedrigt ASL oder Anti-DNAse B erhöht Nierenbiopsie beweisend
Lupusnephritis	selten	extrarenale Symptome (siehe ARA-Kriterien) erhöhter ANA-Titer mit Anti-dsDNA Komplement C3 und C4 erniedrigt	Nierenbiospie
hämolytisch-urämisches Syndrom	selten	typische Konstellation mit Anämie, Thrombozytopenie, Nierenfunktionseinschränkung blutige Durchfälle beim STEC-HUS Komplementverbrauch beim komplementvermittelten HUS	laborchemische Sicherung der Diagnose mit dem Nachweis von EHEC respektive Komplementverbrauch beim komplementvermittelten HUS
seltenere Glomerulonephritiden	selten	s. entsprechende Kapitel	Nierenbiopsie

ANA = antinukleärer Antikörper, ARA = American Rheumatism Association, ASL = Argininosuccinat-Lyase, dsDNA = doppelsträngige DNA, GFR = glomeruläre Filtrationsrate, HUS = hämolytisch-urämisches Syndrom, RR = Riva-Rocci, STEC = shigatoxinbildendes Escherichia coli.

Literatur

Quellenangaben

- [1] Dötsch J, Weber LT, Hrsg. Nierenerkrankungen im Kindes- und Jugendalter. Heidelberg: Springer; 2017
- [2] Geary DF, Schaefer F, Hrsg. Comprehensive Pediatric Nephrology. München: Elsevier; 2008

Nierenbiopsie

Metin Cetiner

Steckbrief

Die Nierenbiopsie ist eine wichtige Intervention zur Diagnosesicherung, Prognosestellung und Therapiebegleitung bei verschiedenen Nierenerkrankungen im Kindes- und Erwachsenenalter. Der perkutane sonografiegesteuerte Zugangsweg unter Nutzung automatisierter Biopsienadeln bei analgosediertem Kind ist komplikationsarm und hat sich als Methode etabliert. Die richtige Indikationsstellung ist wichtig, insbesondere notwendig bei akuten Nierenfunktionsstörungen unklarer Ätiologie und zur Diagnostik und Therapiesteuerung bei Kindern mit Nierentransplantation. Bei adäquater Vorbereitung und Durchführung ist die Komplikationsrate niedrig. Besonderheiten bei kleinen Kindern und Kindern mit Z.n. Nierentransplantation sollten beachtet werden [1], [2], [3].

Synonyme

- Nierenpunktion

Keywords

- Glomerulonephritis
- nephrotisches Syndrom
- Nierenversagen
- Sonografie
- Nephropathologie
- Banff-Klassifikation

Definition

Die Nierenbiopsie ist eine interventionelle Punktion des Nierenparenchyms (Rinde und Mark) zur Gewinnung von Biopsiematerial zur histopathologischen Begutachtung bei entsprechender Indikationsstellung.

Einordnung der Methode im Vergleich zu weiteren Methoden

- Vor der Durchführung der Nierenbiopsie sollten alle nicht interventionellen Möglichkeiten zur Diagnostikstellung und Therapiesteuerung ausgeschöpft werden.
- Andererseits sollte aufgrund der Sicherheit und Effektivität der Nierenbiopsie, insbesondere bei einem akuten klinischen Verlauf, keine unnötige zeitliche Verzögerung der Indikationsstellung erfolgen, wenn das weitere Prozedere vom Biopsieergebnis abhängt.

Indikationen

Absolute Indikationen

- akutes Nierenversagen unklarer Genese
- steroidresistentes nephrotisches Syndrom
- persistierende nicht orthostatische Proteinurie
- nephritisches Syndrom unklarer Genese
- glomeruläre Makrohämaturie unklarer Genese
- Autoimmunerkrankung mit Nierenbeteiligung (systemischer Lupus erythematodes, Vaskulitis)
- chronische Nierenerkrankung unklarer Genese
- Funktionsstörung Nierentransplantat (Anwendung Banff-Klassifikation)

Relative Indikationen

- Verlaufsbiopsie zur Kontrolle Therapieerfolg
- Medikamententoxizität (langjährige Immunsuppression)
- Protokollbiopsie Nierentransplantat

Kontraindikationen

Absolute Kontraindikationen

- unkontrollierte Gerinnungsstörung
- unkontrollierter schwerer arterieller Hypertonus
- akute Pyelonephritis

Relative Kontraindikationen

- Schwangerschaft
- Einzelniere
- anatomische Anomalien der Niere und des Harntrakts
- Gerinnungsstörung angeboren, erworben, medikamentös (u.a. Aspirin)
- chronische Pyelonephritis
- Tumor

Aufklärung und spezielle Risiken

- ärztliche Aufklärung der Eltern über Indikation und Ablauf der Nierenbiopsie inklusive Analgosedierung
- Risiken:
  - Bluterguss/Infektion an der Einstichstelle
  - Blutung mit:
    - Makrohämaturie
    - Blutkoagel in Harnblase (Harnverhalt und Anlage Spülkatheter)
    - Notwendigkeit zur chirurgischen Blutstillung und ggf. Verlust der Niere, ggf. Transfusionsbedürftigkeit
  - Fistelbildung durch Einstichkanal zwischen Niere und Körperoberfläche
  - Verletzung Nachbarorgane (Leber, Darm, Milz)
  - Allergie/Unverträglichkeit mit Notwendigkeit intensivmedizinischer Maßnahmen und ggf. schwerwiegender Schädigung (Organversagen, Z.n. Hypoxie und Hirnschädigung)
  - Haut- und Gewebeschäden durch Lagerung und Maßnahmen im Rahmen der Biopsie

Vorbereitende Diagnostik

- Neben der Anamnese, körperlichen Untersuchung und Diagnostik zur regelrechten Indikationsstellung und Ausschluss von Kontraindikationen sollte insbesondere im Vorfeld eine Sonografie der Nieren und ableitenden Harnwege erfolgt sein.
- Dadurch sollen anatomische Besonderheiten (u.a. Zysten, Harntransportstörung) ausgeschlossen werden, die den Modus der Durchführung der Biopsie verändern würden.

Anästhesie

- Die Durchführung der Nierenbiopsie erfolgt bei Kindern in der Regel in Analgosedierung.
- Eine Intubationsnarkose kann in Einzelfällen bei Vorliegen einer Kontraindikation der Analgosedierung (schwieriger Atemweg, erhöhtes Aspirationsrisiko, klinischer Zustand) sinnvoll sein.

Personal, Material und Einstelltechnik

Personal

- ein Pädiater mit Weiterbildung Kindernephrologie (Durchführung Nierenbiopsie)
- ein Pädiater (sonografische Real-Time-Darstellung der Niere)
- ein Pädiater ggf. mit Weiterbildung päd. Intensivmedizin bzw. ein Anästhesist (Durchführung Sedierung)

Ort

- Eingriffsraum
  - mit Monitorüberwachung
  - mit Möglichkeit zur Sauerstoffgabe + Intensivüberwachung + Intensivtherapie
- Möglichkeit zur operativen Intervention bei Komplikationen an gleicher Klinik

Material

- Biopsiepistole (mit Möglichkeit der Einstellung der Biopsietiefe), Biopsienadeln (16 bzw. 18 Gauge, Länge 16–20cm), Biopsatröhrchen, Biopsieprotokoll
- Skalpell, lange Punktionsnadel (22 Gauge), Spritzen (1ml, 5ml, 10ml), Kanülen
- steriler Ultraschallbezug und -gel, sterile Unterlage + Lochtuch + Kompressen
- Medikamente:
  - Propofol 1% 10mg/1ml, Midazolam 5mg/5ml, Ketamin 100mg/10ml
  - Atropin 0,5mg/1ml, Mepivacain 1% 10 mg/1ml

Vorbereitung

- ärztliche Aufklärung der Eltern über Analgosedierung und Nierenbiopsie
- Anlage peripherer Venenverweilkatheter
- Labordiagnostik
  - Blut: Blutbild, Retentionsparameter, Elektrolyt- und Säure-Basen-Haushalt, Gerinnungsparameter, globale Blutungszeit, Kreuzblut zur Bereitstellung eines Erythrozytenkonzentrats
  - Urin: Urinstatus, Einzelproteinanalyse
- nüchtern minimal 6h vor Eingriff, ggf. Infusionslösung als Flüssigkeitserhalt
- Stopp gerinnungshemmender Medikation (ASS [Acetylsalicylsäure] 7d vorher, Phenprocoumon 48h vorher, Heparin 24h vorher)
- Blasenkatheteranlage nicht notwendig
- prophylaktische antibiotische Therapie nicht notwendig

Durchführung

Lagerung

- Biopsie der Eigennieren: Kind in Bauchlage und Punktion von dorsal
- Biopsie Transplantatniere: Kind in Rückenlage und Punktion von ventral

Durchführung Schritt für Schritt

- Das Kind befindet sich in Bauch-/Rückenlage, die entsprechende Punktionsregion ist weiträumig kleidungsfrei, zwischen Kind und Liege wird auf Höhe der Punktionsregion ein Sandsack (oder etwas Vergleichbares) positioniert, um die Niere prominenter Richtung Arzt zu positionieren.
- Analgosedierung mit Propofol (oder alternativ Midazolam und Ketamin (ggf. mit vorheriger Atropingabe zur Prophylaxe Ketamin-induzierter Hypersalivation) unter Monitoring der Vitalzeichen (Sauerstoffsättigung, Herzfrequenz, Blutdruck)
- Punktionsregion großflächig hautantiseptisch besprühen und mit sterilem Lochtuch abgrenzen
- Sonografieschallkopf (hochfrequenter Linearschallkopf bzw. mittelfrequenter Curved-Array-Schallkopf) mit sterilem Ultraschallbezug beziehen und unter Nutzung vom sterilem Ultraschallgel Einstellung des linken unteren Nierenpols lateral der Nierenlängsachse inklusive der Vorlaufstrecke der Punktionsnadel
- 1cm (bezogen auf die Längsachse) unterhalb der positionierten Ultraschallsonde subkutane Infiltration der Haut mit Mepivacain und anschließend nach Abwarten der Einwirkzeit ggf. wenige mm breite Stichinzision mit Skalpell (zur Passageerleichterung der

Biopsienadel)

- Vorschieben (bezogen auf die Längsachse der Ultraschallsonde) langer Punktionsnadel mit Mepivacainspritze unter sonografischer Kontrolle im 45-Grad-Winkel bis zur Nierenkapsel, von dort unter Retraktion Infiltration des Punktionskanals mit Mepivacain
- Vorschieben der Biopsienadel (an Biopsiepistole) unter sonografischer Kontrolle im 45-Grad-Winkel, bis die Nadelspitze der Nierenkapsel anliegt (gleicher Punktionskanal wie oben)
- Entsicherung der Biopsiepistole und Auslösung der Punktion am Ende der Exspiration und sofortiges Rausziehen der Biopsienadel aus dem Körper
- Sicherung der Biopsieprobe im Biopsatröhrchen, ggf. Durchführung einer erneuten Biopsie zur Sicherung einer zweiten Biopsieprobe, ggf. sofortige lichtmikroskopische Auflichtuntersuchung zur Beurteilung der Repräsentanz der Probe
- Sonografie des Unterpols zur Abschätzung eines möglichen perirenalen Hämatomsaums, folgend Pflasterversorgung und Beendigung der sedierenden Maßnahmen

Mögliche Komplikationen

- Die Nierenbiopsie ist mit der heutigen Technik komplikationsarm, die Nephrektomierate nach Nierenbiopsie liegt bei 0,06%.
- milde Komplikationen:
  - mikroskopische (nahezu immer) oder makroskopische Hämaturie
  - perirenales spontan resorbierendes Hämatom (häufig)
  - Infektionen (selten)
- schwere Komplikationen:
  - Harnverhalt durch Blutkoagel und Anlage eines Spülkatheters
  - Hämaturie oder perirenales Hämatom mit
    - signifikantem Hb-Abfall (Hb = Hämoglobin) >Δ2mg/dl), RR-Abfall (RR = Riva-Rocci, Blutdruck), HF-Anstieg (HF = Herzfrequenz)
    - Transfusionspflichtigkeit
  - renale arteriovenöse Fistelentstehung durch Intervention (häufig spontaner Verschluss, Gefahr eines Steal-Syndroms mit relativer Ischämie des Nierengewebes, selten interventioneller Verschluss notwendig)
  - offene chirurgische Intervention, ggf. Nephrektomie

Dokumentation

- Dokumentation über Verlauf der Intervention (Komplikationen? Anzahl Biopsate?) und Protokoll über Vitalzeichen und Medikamentengabe während der Intervention

Postoperatives/postinterventionelles Management

- Weiterleitung/Versendung des Biopsiematerials an Nephropathologie (mit Möglichkeit der Immunhistologie und Elektronenmikroskopie)
- 24h Bettruhe, bei unkompliziertem Verlauf nach 8h Mobilisation für Toilettengang ggf. möglich, Sandsack in der Regel nicht notwendig
- regelmäßige Kontrolle der Vitalzeichen, insbesondere mit Hinblick auf eine Hypovolämie
- Urinkontrolle auf Sicht (Hinweise auf Makrohämaturie, Blutkoagel, Harnverhalt)
- Kontrolle Blutbild 4h nach Nierenbiopsie, ggf. erneut im Verlauf, ggf. sonografische Kontrolle
- Nahrungsaufnahme möglich, sobald ausreichend wach
- Entlassung am Folgetag, falls keine weitere sofortige Diagnostik/Therapie geplant

Besonderheiten bei bestimmten Personengruppen

Besonderheiten bei kleinen Kindern

- Bei sehr jungen Kindern sollte aufgrund der kleineren Organgröße die Biopsietiefe reduziert werden (z.B. 15mm statt 22mm). Nicht alle automatisierten Biopsiepistolen haben diese Einstellmöglichkeit.
- Zudem ist in dieser Altersgruppe der Abstand zwischen Unterpol der linken Niere und Beckenkamm so kurz, dass aufgrund des Einstellwinkels eine Punktion des Unterpols schwierig sein kann.
  - in diesen Fällen ggf. ausnahmsweise Punktion des Oberpols aus kranialer Richtung
  - hierbei besondere Vorsicht vor Verletzung von Nachbarstrukturen (Darm, Leber, Gefäße) und nach sonografischer Evaluation Wahl des günstigsten Punktionswegs

Besonderheiten bei Kindern mit Nierentransplantation

- Hier liegt das Kind in Rückenlage und die Punktion erfolgt von ventral.
- Aufgrund der Voroperationen kann die Penetration der Nierenkapsel schwieriger sein, umso wichtiger ist die korrekte Positionierung der Biopsienadel.
- Je nach Zentrumerfahrung ist eine Punktion von Oberpol (Cave: Nachbarorgane, insbesondere Darm) und Unterpol möglich (Cave: Gefäß- und Harnleiteranastomosen).
- Insbesondere bei mittiger Lage von zwei Transplantatnieren bei Z.n. En-Bloc-Transplantation ist die sorgfältige sonografische Evaluation zur Wahl des günstigsten Punktionswegs notwendig.

Besonderheiten bei Adipositas

- Bei Anwendung moderner High-End-Sonografiegeräte kann auch bei ausgeprägter Adipositas häufig eine Nierenbiopsie sicher durchgeführt und eine offene Biopsie vermieden werden.
- vorherige Messung des Abstands von Haut bis Nierenkapsel zur Sicherstellung, dass die Biopsienadellänge ausreichend ist

Literatur

Quellenangaben

- [1] Deeg KH, Hofmann V, Hoyer PF. Ultraschalldiagnostik in Pädiatrie und Kinderchirurgie. 5. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2018: 951–952
- [2] Kher KK, Schnaper HW, Greenbaum LA. Clinical Pediatric Nephrology. 3. Aufl. Florida, USA: CRC Press; 2017: 115–123
- [3] Mantan M, Batra C. Renal Biopsy in children. Indian Pediatr 2020; 57: 452–459

Nierenfunktionsprüfung

Martin Kreuzer

Steckbrief

Zumeist wird mit „Nierenfunktion“ die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) oder die Kreatinin-Clearance gleichgesetzt. Sie determiniert die Reinigungsfunktion der Nieren, also wie viel Blut von einer bestimmten Substanz in welcher Zeit befreit wird. Die GFR entwickelt sich bei Kindern noch in den ersten beiden Lebensjahren. Zusätzlich haben die Nieren weitere Funktionen, z.B. Blutdruckregulation, endokrine Funktionen, Regulation des Säure-Base-Haushalts. Bei eingeschränkter Nierenfunktion können Symptome lange fehlen oder unspezifisch sein. Die GFR-Messung ist in der klinischen Praxis komplex, zeitaufwendig und umständlich. Zudem ist in der Klinik oft keine sehr exakte GFR erforderlich, weshalb diese normalerweise aus Serummarkern mithilfe von Formeln abgeschätzt wird (eGFR) [6].

Synonyme

- glomeruläre Filtrationsrate, GFR
- Clearance
- assessment of kidney function

Keywords

- GFR
- Clearance
- Inulin
- Iohexol
- Kreatinin
- Cystatin C
- Schwartz
- CKiD
- chronic kidney disease in children and adolescents
- bedside

Definition

Im klinischen Alltag wird die eGFR mithilfe endogener Marker (z.B. Serumkreatinin) geschätzt [6], [7]. Die Indikation zur Messung der Clearance einer endogenen (Kreatinin) oder exogen zugefügten (Inulin, Iohexol) Quelle aus Blut und Urin besteht selten. Die weiteren Funktionen der Nieren sind die Regulation des Blutdrucks, des Flüssigkeitshaushalts, der Elektrolyte, des Säure-Base-Haushalts sowie endokrine Funktionen.

Einordnung der Methode im Vergleich zu weiteren Methoden

- Im klinischen Alltag hat sich eine nuklearmedizinische Clearance-Bestimmung, z.B. mit ^{51}Cr-EDTA (ethylene diamine tetraacetic acid, Ethylendiamintetraessigsäure; Cr = Chromium), nicht gegen die herkömmlichen Verfahren durchsetzen können.
- Die nuklearmedizinische Bestimmung kann erforderlich sein, wenn eine seitengetrennte Clearance benötigt wird.

Indikationen

- bei Verdacht auf eine akute oder chronische Einschränkung der Nierenfunktion
- zur Kontrolle bei nephrotoxischer Medikation
- als Routinekontrolle („workup“)

Aufklärung und spezielle Risiken

- wie bei jeder Blutentnahme

Personal, Material und Einstelltechnik

- Blut- und Uringewinnung
- 24-Stunden-Sammelurin
- Ein-/Ausfuhrprotokoll
- Sonografie
- Body-Composition-Monitor

Durchführung

Schätzen der eGFR aus endogenen Parametern

- Beim Gebrauch der Formeln zur Schätzung der GFR sollten bei Kindern verschiedene Parameter beachtet werden:
    - Alter
    - Größe
    - Erkrankung
    - Muskelmasse
- Daher kann nicht für alle eine Formel empfohlen werden.

- In der Praxis haben sich 3 Methoden bewährt (L=Länge, Scr= Serumkreatinin [enzymatische Messung], CysC=Cystatin C, BUN=Harnstoff-N):
    - revidierte Schwartz-Bedside-Formel (2009): 0,413 × L [cm]/Scr [mg/dl]
        - einfache Kreatinin-basierte Formel
        - nicht gut geeignet für Kinder mit reduzierter Muskelmasse oder Muskelfunktion (zystische Fibrose, chronische Lebererkrankung, Mitochondriopathien, Stoffwechseldefekte, Muskeldystrophien etc.)
    - CKiD-Bedside-Formel (2012): 70,69 × CysC−0,931
        - Cystatin-C-basierte Formel
        - gut geeignet für Kinder mit reduzierter Muskelmasse oder Muskelfunktion
    - CKiD (2012): 39,1 × (L [m]/Scr) × 0,516 × (1,8/CysC) × 0,294 × (30/BUN)0,169 × (L [m]/1,4) × 0,188 (× 1,099 bei Jungen)
        - mit Länge, Geschlecht, Kreatinin, Harnstoff und Cystatin C eine der zuverlässigsten Formeln für Kinder
        - Diese Formel schnitt auch bei Kindern nach Nierentransplantation am besten ab [2].
- Für Säuglinge und Frühgeborene ist keine der Formeln validiert. Mittels Kreatinin-Clearance (24-h-Sammelurin und Blut) gemessene Werte liegen bei einem Gestationsalter von 32–36 Wochen <15ml/min/KOF, bei Gestationsalter unter 32 Wochen deutlich unter 10ml/min/KOF in der ersten Woche nach Geburt [3].

Berechnung der Kreatinin-Clearance aus Urin und Blut

- Aus dem Serum- und Urinkreatinin-Werten eines 24-h-Sammelurins und dem Urinvolumen sowie Größe und Gewicht des Patienten lässt sich die Kreatinin-Clearance (KrCl) berechnen.
- Da Kreatinin aber nicht nur filtriert, sondern auch vom Tubulus sezerniert wird, liegt die KrCl ca. 10–20% über der GFR.
- Historisch wurde dies durch einen ähnlich großen Fehler in der Serumkreatinin Bestimmung nach Jaffe wieder ausgeglichen – heute wird Kreatinin überwiegend enzymatisch bestimmt.
- Die Genauigkeit der KrCl in der Pädiatrie wird zusätzlich durch die Schwierigkeit des Sammelns (z.B. bei Säuglingen) oder Akkuratheit beim Sammeln und Abmessen (z.B. Jugendliche) beeinträchtigt.
- Formel zur Berechnung (Ucr=Kreatinin um Urin, Scr=Serum Kreatinin, beide müssen in die gleiche Einheit umgerechnet sein, V=Volumen des Urins [ml], KOF =Körperoberfläche):
    - KrCl = (Ucr × V)/(Scr × 1440) [ml/min/KOF]
    - Um die KrCl auf $1{,}73 m^2$ KOF zu standardisieren, muss man den Wert zuerst durch die Körperoberfläche des Patienten teilen und dann mit 1,73 multiplizieren.

Bestimmen weiterer Nierenfunktionen

- Elektrolytregulation:
    - Elektrolyte im Serum und ggf. im Urin bestimmen
    - obere Normwertgrenzen als Kreatinin-Quotient im Spontanurin s. Kap. Ergebnisse
    - für Phosphat TRP und TmP/GFR berechnen
- Säure-Base-Haushalt:
    - Blutgasanalyse
    - ggf. Urin-pH-Wert
- Erythropoetin:
    - renale Anämie
    - aregeneratorische, normochrome, normozytäre Anämie
    - insuffiziente Retikulozystenzahlen bei gleichzeitig erniedrigter GFR

- Blutdruckmessung; Normwerte für Spontanblutdruck bei Kindern ab 3 Jahren: www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsB/KiGGS_Referenzperzentile.pdf?__blob=publicationFile
- Ein Mangel an Calcitriol führt zu einem sekundären Hyperparathyreoidismus und Hypokalzämie: PTH (Parathormon), Kalzium, AP (alkalische Phosphatase) und 25-OH-Vitamin D bestimmen
- Wasserhaushalt:
  - klinisch: Gewichtzunahme, Ein-/Ausfuhrprotokoll, Ödeme
  - sonografisch: Aszites, Pleuraerguss
  - Bodyimpedanzmessung mit Body-Composition-Monitor: gibt Überwässerung in Litern an

Mögliche Komplikationen

- wie bei jeder Blutentnahme

Ergebnisse

- Die gemessene Clearance entwickelt sich in den ersten 24 Monaten des Lebens.
- Die Nephrogenese endet mit der 36. Schwangerschaftswoche.
- Frühgeborene haben daher eine niedrigere Clearance als Reifgeborene.
- Zudem sind die Nieren Frühgeborener vulnerabler.
- Für unterschiedliche endo- und exogene Marker gibt es in der Literatur unterschiedliche Clearance-Angaben in den ersten 2 Lebensjahren (Tab. 199.1, Tab. 199.2) [1].
- Jenseits des 2. Lebensjahrs wird eine GFR von >90ml/min/1,73m^2 als normal angesehen.

Tab. 199.1 Entwicklung der GFR in den ersten 2 Lebensjahren (3.–97. Perzentile).

[ml/min/1,73m^2]	Frühgeborene	Reifgeborene	6 Monate	12 Monate	24 Monate
GFR (Inulin)	26–62	39–71	43–131	72–120	71–139
eGFR (Scr)	10–38	26–66	72–122	81–129	86–157
eGFR (CysC)	26–66	38–70	62–94	68–126	92–132

Tab. 199.2 Elektrolyt-Kreatinin-Quotienten im Spontanurin in Abhängigkeit vom Alter (jeweils 95. Perzentile) [4], [5].

Substanz/Krea [mol/mol]	Alter (in Jahren)							
	1/12–1	1–2	2–3	3–5	5–7	7–10	10–14	14–17
Natrium/Krea	54	58	56	57	51	42	34	28
Kalium/Krea	74	68	63	48	33	22	15	13
Kalzium/Krea	2,2	1,5	1,4	1,1	0,8	0,7	0,7	0,7
Magnesium/Krea	2,2	1,7	1,6	1,3	1	0,9	0,7	0,6
Phosphat/Krea	19	14	12	18	5	3,6	3,2	2,7
Oxalat/Krea	0,17	0,13	0,1	0,08	0,07	0,06	0,06	0,06
Harnsäure/Krea	1,5	1,4	1,3	1,1	0,8	0,56	0,44	0,4

Literatur

Quellenangaben

- [1] Abitbol CL, DeFreitas MJ, Strauss J. Assessment of kidney function in preterm infants: lifelong implications. Pediatr Nephrol 2016; 31: 2213–2222
- [2] de Souza V, Cochat P, Rabilloud M et al. Accuracy of different equations in estimating GFR in pediatric kidney transplant recipients. Clin J Am Soc Nephrol 2015; 10: 463–470
- [3] Gubhaju L, Sutherland MR, Horne RSC et al. Assessment of renal functional maturation and injury in preterm neonates during the first month of life. Am J Physiol Renal Physiol 2014; 307: F149–158
- [4] Matos V, van Melle G, Boulat O et al. Urinary phosphate/creatinine, calcium/creatinine,

- and magnesium/creatinine ratios in a healthy pediatric population. J Pediatr 1997; 131: 252–257
- [5] Matos V, van Melle G, Werner D et al. Urinary oxalate and urate to creatinine ratios in a healthy pediatric population. Am J Kidney Dis 1999; 34: e1
- [6] Mian AN, Schwartz GJ. Measurement and Estimation of Glomerular Filtration Rate in Children. Adv Chronic Kidney Dis 2017; 24: 348–356
- [7] Schwartz GJ, Schneider MF, Maier PS et al. Improved equations estimating GFR in children with chronic kidney disease using an immunonephelometric determination of cystatin C. Kidney Int 2012; 82: 445–453

Wichtige Internetadressen

- www.pedz.de/de/gfr.html (Online-Rechner, bietet mehr als 10 Formeln als Vergleich an)
- www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsB/KiGGS_Referenzperzentile.pdf?__blob=publicationFile (Normwerte Spontanblutdruck KIGGS-Studie)

Dialyse

Martin Kreuzer

Steckbrief

Dialyse ist der Oberbegriff für verschiedene Verfahren, die das Blut von harnpflichtigen Substanzen und auch anderen endogenen oder exogenen wasserlöslichen Giftstoffen reinigen [4]. Man unterscheidet zwischen intermittierenden und kontinuierlichen Verfahren. Grundsätzlich stehen für Kinder und Jugendliche zwei Verfahrensgruppen zur Verfügung: Peritonealdialyse und Hämodialyse. Hämodialyse erfordert einen großlumigen Gefäßzugang (zentraler Katheter, Fistel); Peritonealdialyse erfordert einen Katheter, der im Douglas-Raum endet. Peritonealdialyse kann bei chronischen Patienten von den Eltern oder Patienten erlernt und auch zu Hause durchgeführt werden. Hämodialyse findet in der Regel in einem Dialysezentrum statt.

Synonyme

- Nierenersatzverfahren
- Hämodialyse, HD
- Hämofiltration, HF
- Hämodiafiltration, HDF
- Peritonealdialyse, PD
- kontinuierliche ambulante Peritonealdialyse, CAPD („continuous ambulatory peritoneal dialysis")
- kontinuierliche zyklische Peritonealdialyse, CCPD („continuous cyclic peritoneal dialysis")
- kontinuierliche Nierenersatztherapie, CRRT („continuous renal replacement therapy")

Keywords

- Nierenersatzverfahren
- Hämodialyse
- Hämofiltration
- Hämodiafiltration
- Peritonealdialyse

Definition

Die Dialyse ist die Elimination von harnpflichtigen Substanzen, Wasser und Giftstoffen über eine semipermeable Membran mithilfe von Diffusion und/oder Konvektion. Diffusion folgt dem Konzentrationsgradienten, sodass ein Stoffaustausch in beide Richtungen möglich ist (Beispiel: Bei Hypokalzämie erfolgt eine Aufnahme von Kalzium aus der Dialyseflüssigkeit ins Blut).

Einordnung der Methode im Vergleich zu weiteren Methoden

- Bei terminaler Niereninsuffizienz ist bei Kindern langfristig die Nierentransplantation das Nierenersatzverfahren der Wahl [1].

Indikationen

- schwere therapieresistente Hyperkaliämie (K>6,5mmol/l)
- Oligurie/Anurie mit schwerer Überwässerung (>10–15% des Körpergewichts): Lungenödem, Perikarderguss
- Harnstoff>40mmol/l (Neugeborene 30mmol/l) bzw. Anionenlücke>20mmol/l
- schwere, therapieresistente Hyperphosphatämie
- ausgeprägte, therapieresistente metabolische Azidose
- endogene (Ammoniak) oder exogene Toxine/Intoxikation

Aufklärung und spezielle Risiken

- Grundsätzlich muss der Arzt den Patienten persönlich im Rahmen eines individuellen Gesprächs – also mündlich – aufklären.
- Die Schriftform ist gesetzlich nicht vorgeschrieben.
- Die Wahl des Verfahrens für chronische Patienten sollte gemeinsam mit Familie und Patient getroffen werden.
- Es ergeben sich folgenden spezielle Risiken:
  - Infektionsrisiko (Katheterinfektion, Shuntinfektion, Peritonitis)
  - Blutungsrisiko bei Verwendung von Antikoagulanzien
  - Thrombose (Katheterverschluss, Shuntthrombose)
  - Hypotension, Kreislaufprobleme
  - Dysäquilibrium (Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen)
  - allergische Reaktion

Personal, Material und Einstelltechnik

- Die Dialyse bei Kindern und Jugendlichen sollte spezialisierten Zentren und erfahrenen Intensivmedizinern vorbehalten sein.
- Das verwendete Material ist vom Verfahren abhängig (s. Kap. Durchführung).

Durchführung

- Die Wahl des Verfahrens ist abhängig vom Patienten, zugrunde liegender Erkrankung und gewünschten Therapiezielen [3].
- Beispiel: neugeborenes Kind mit Harnstoffzyklusdefekt und Hyperammonämie
  - Ziel: rasches Absenken des Ammoniakspiegels im Blut
  - Verfahren der Wahl: kontinuierliche venovenöse Hämodiafiltration (CVVHDF), da Kombination von Konvektion und Diffusion mit guter Solut-Clearance

> **Cave:**
>
> Dialyse entfernt nicht nur harnpflichtige Substanzen, sondern auch nützliche wasserlösliche Vitamine und Spurenelemente sowie einige Medikamente. Ggf. sind Vitamine zu supplementieren und Medikamentengaben anzupassen.

Zugangswege

Akutes, potenziell reversibles Nierenversagen

- Peritonealdialyse über Tenckhoff-Katheter mit einer Dacron-Muffe oder gestochene Aszitesdrainage bei kleinen Kindern; verschiedene Modelle je nach Größe des Kindes

verfügbar

- Hämodialyse über Shaldon-Katheter i.d.R. über die V. jugularis (seltener über V. femoralis/ über Nabelvene bei Neugeborenen); verschiedene Modelle je nach Größe des Kindes verfügbar

Chronisch terminale Niereninsuffizienz

- Peritonealdialyse über Tenckhoff-Katheter mit zwei Dacron-Muffen
- Hämodialyse über Fistel/Shunt am Unter- oder Oberarm
  - abhängig von Alter des Patienten und Gefäßkonstellation
  - benötigt Zeit von Anlage bis Erstpunktion
  - meist mehrere Monate
- Hämodialyse über implantierten Katheter mit Dacron-Muffe; verschiedene Modelle je nach Größe des Kindes verfügbar

Peritonealdialyse

Funktionsprinzip

- Nutzung des Peritoneums als Dialysemembran durch Füllen der Peritonealhöhle mit definierter Lösung, die regelmäßig ausgetauscht wird; manuell (CAPD) oder mittels Maschine/Cycler (CCPD)
- Flüssigkeitselimination (Ultrafiltration) mithilfe von Glukose in der Dialyseflüssigkeit
  - 1,36–4,25% Glukose verfügbar
  - mehr Glukose = mehr Ultrafiltration
- Standard: gepufferte, biokompatible kommerzielle PD-Lösungen
- Stoffaustausch folgt über Diffusion dem Konzentrationsgradienten.
- Durch Ultrafiltration erfolgt Wasserentzug sowie konvektiver Stofftransport. Bei kleinen Kindern kann der konvektive Transport zu einem relevanten Natriumverlust führen.

Vorteile

- Methode der Wahl bei kleinen Kindern (Peritonealoberfläche bezogen auf Körpergewicht beim Kind größer als beim Erwachsenen)
- bei nahezu jedem Körpergewicht anwendbar (auch FG<1000g)
- keine Antikoagulation erforderlich
- ohne maschinelle Unterstützung möglich (CAPD)
- einfache Handhabung (von Eltern durchführbar)
- ortsungebundene Dialyse (meist Heimdialyse; Schulbesuch möglich!)
- besserer Erhalt der Nierenrestfunktion im Vergleich zu intermittierender Hämodialyse

Nachteile

- hohes Infektionsrisiko (Peritonitis, Exit-Site-Infektion)
- tägliche Dialyse – auch zu Hause – erforderlich
- einschränkte Bewegungsfreiheit, wenn am Cycler angeschlossen
- zeitliche und psychische Belastung für Eltern
- bei Hyperammonämie und Intoxikationen zu langsam
- peritonealer Proteinverlust (0,15–0,2g/kg/d)
- kontinuierliche Glukoseaufnahme über Dialyselösung (ca. 2g/kg/d bzw. 5–10kcal/kg/d)

Kontraindikationen

- nicht intakte Peritonealhöhle (Omphalozele, Zwerchfellhernie, Gastroschisis)
- ventrikuloperitonealer Shunt (Cave: Meningitisgefahr)

- Z.n. komplizierten abdominellen Operationen mit Verwachsungen (Kammerung der Peritonealhöhle)
- relative Kontraindikation: unzureichende hygienische und sozial-familiäre Verhältnisse

Beginn der Peritonealdialyse

- chirurgische PD-Katheter-Anlage nach Indikationsstellung
- im Akutfall kann sofortiger PD-Start erfolgen (Cave: erhöhtes Leckagerisiko); wenn möglich, PD-Start erst nach 3–7(–14)d
- 3–5d absolute Bettruhe
- Startregime: 1-stündlicher Wechsel mit 10ml/kg KG
- Glukosekonzentration der Dialyse-Lösung: je nach Hydratationszustand/Restdiurese
- Dialysatzusätze bei PD-Start (1–3d): Cephalosporin der 1. Generation; Heparin 200–500IE/l (zur Vermeidung von Blut- und Fibrinkoagel)

Chronische Peritonealdialyse

- langsame Steigerung der Füllmenge auf 40–50ml/kg KG/Wechsel (bzw. 800–1200(–1400)ml/m^2 Körperoberfläche) mit gleichzeitiger Streckung des Intervalls
- intraperitoneale Druckmessung im Verlauf (Soll: Kinder <2 Jahre 8–10cm Wassersäule, ansonsten maximal 13–14cm Wassersäule); Füllvolumen Erwachsene: 2000(–3000)ml absolut
- CAPD: 4 Handwechsel über den Tag verteilt mit langen und kurzen Abständen
- CCPD: 5–7 Zyklen über 10–12h nachts am Cycler (±Tagfüllung, ggf. reduzierte Tagfüllung, ±Zusatzwechsel am Tag)
- Gesamtdialysemenge pro Tag: 160–200ml/kg KG/d
- Training der Eltern/eines Elternteils im Krankenhaus (ab einem Alter von ca. 14 Jahren auch Einweisung der Kinder)

Peritonealdialyse: Tipps und Tricks

- PD-Zugang kann für verschiedene Medikamente wie ein i.v.-Zugang verwendet werden, z.B. Antibiotika (i.p. wirkt wie systemisch)
- Auslaufproblem ohne Einlaufproblem: Omentum (→ Chirurg), Fehllage (→ Sono → Chirurg), Kammerung (→ Sono → Chirurg), Patient ist intravasal trocken (→ Sono: Dialysat wird resorbiert)
- Auslaufproblem und Einlaufproblem: → Obstruktion → Anspülen (Cave: Ansaugen saugt auch Netz ein) → Chirurg
- insuffiziente Kontrolle von Harnstoff trotz guter Filtration: exogene Proteinzufuhr (→ Diätkonsil), endogene Proteinzufuhr (gastrointestinale Blutung?), Katabolie

Extrakorporale Blutreinigungsverfahren

- Das Extrakorporalvolumen des Systems sollte 10% des Blutvolumens oder 0,8% des Körpergewichts nicht überschreiten.
- Blutpumpengeschwindigkeit: 3–5(–9)ml/kg KG/min
- Extrokorporalverfahren benötigen eine Antikoagulation
  - unfraktioniertes Heparin: Bolus 20–50IE/kg KG zum Start (max. 2000IE absolut), Dauerinfusion 10–30IE/kg KG/h
  - Ziel: ca. 1,5–1,7-fache Verlängerung der aktivierten Blutungszeit (oder PTT [partielle Thromboplastinzeit]) [2]

Funktionsprinzip

- semipermeable Membran in Form von Kapillaren, die von Blut durchflossen werden
  - Stofftransport durch Konvektion durch Ultrafiltration (entspricht der Serumkonzentration)

    - Stofftransport durch Diffusion durch außen an der Kapillare vorbeifließender Dialyseflüssigkeit (folgt dem Konzentrationsgradienten, daher in beide Richtungen möglich)
- Oberfläche der Filtermembran sollt in etwa der Körperoberfläche des Patienten entsprechen.
- Der Stofftransport ist abhängig von der Molekülgröße und -ladung.
    - Moleküle mit einer Größe von <10kDa werden von den Standard-High-Flux-Filtern gut filtriert.
    - Für größeren Moleküle (z.B. Myoglobin) gibt es spezielle Filter.
    - Für Plasmaseperation/Plasmapherese sind die Poren im Filter so groß, dass nur die zellulären Blutbestandteile zurückgehalten werden.

Hämofiltration

- Über die Membran wird Flüssigkeit (Ultrafiltrat) abgefiltert, die mit einer definierten Flüssigkeit (Substituat) ersetzt wird.
    - Substituatfluss: 200(–350)ml/kg KG/h
    - Hinzurechnen muss man den Flüssigkeitsentzug (Abnahme).
- Man kann das Substituat vor (Prädilution) oder hinter (Postdilution) dem Filter zugeben. Die Prädilution ist dabei ca. 25–30% weniger effektiv als die Postdilution.
- Die Gesamtfiltration (Substituat + Abnahme) sollte bei Postdilution 20(–25)% der Blutflussgeschwindigkeit (beides in ml/h) nicht überschreiten, um einer Hämokonzentration im Filter vorzubeugen.
- erreichte GFR [ml/min/1,73 m^2]: (Gesamtfiltration [ml/h] × 1,73 m^2)/(60 × Körperoberfläche [m^2])
- oft als kontinuierliches Verfahren eingesetzt

Hämodialyse

- An der Membran fließt außen im Gegenstromprinzip Flüssigkeit (Dialysat) vorbei.
    - Dialysatfluss: kontinuierliche Verfahren: 200(–350)ml/kg KG/h; intermittierende Hämodialyse 300–800ml/min
    - Hinzurechnen muss man den Flüssigkeitsentzug (Abnahme).
- Der Flüssigkeitsentzug sollte nicht mehr als 1% des Körpergewichts pro Stunde betragen.
- besonders effektiv bei kleinen Molekülen
- Bei der intermittierenden Hämodialyse werden die Patienten 3(–4)× pro Woche für 4–5h behandelt.

Hämodiafiltration

- Kombination aus Hämodialyse und Hämofiltration, die die Vorteile beider Verfahren vereinigt
- sehr effiziente und schonende Entgiftung, mit verstärktem Entzug klein- und mittelmolekularer Toxine
- bei Erwachsenen mit terminaler Niereninsuffizienz in Studien den anderen Verfahren bezüglich Mortalität überlegen

Plasmapherese

- Separation und Verwurf des Patientenplasmas bei gleichzeitiger Gabe von (frisch gefrorenem) Spenderplasma (Plasmaaustausch)
- I.d.R. wird das 2-fache Plasmavolumen in einer Sitzung behandelt.
- eliminiert Antikörper, Proteine, Proteinstoffe/-toxine

Apheresetherapie

- Plasma wird separiert, über einen speziellen Filter/Absorber aufbereitet und dann dem

Patienten wieder zugeführt.

- Immunadsorption: bindet IgG
- Lipidapherese: bindet Cholesterin

Mögliche Komplikationen

Komplikationen der Peritonealdialyse

- Peritonitis, >70(100) Leukozyten/ml Dialysat (erfordert intraperitoneale antibiotische Therapie: Cefepim Loading Dose 500mg/l Dialysat, Reduktion auf 125mg/l nach 24h; ggf. 100–500IE Heparin/l Dialysat zur Prävention einer Katheteterobstruktion)
- Tunnelinfektion
- Leck am Katheteraustritt, subkutanes Leck
- Narbelhernie, Leistenhernie (Bauchwandhernien)
- Katheterdislokation (z.B. retrohepatisch)
- Katheterobstruktion (von außen z.B. durch Omentum majus (Ventilsymptomatik), von innen z.B. durch Blut- oder Fibrinkoagel)

Dokumentation

- Dokumentation auf Protokollbögen für das jeweilige Verfahren

Literatur

Quellenangaben

- [1] Dötsch J, Weber LT. Nierenerkrankungen im Kindes- und Jugendalter. Heidelberg: Springer; 2017
- [2] Nissenson AR, Fyne RN. Handbook of Dialysis Therapy. Philadelphia: Elsevier; 2018
- [3] Schaefer F. SOPs Kinderdialyse. 3. Aufl. Auerbach: Wissenschaftliche Scripten; 2018
- [4] Warady BA, Alexander SR, Schaefer F. Pediatric Dialysis. Heidelberg: Springer; 2021

Nierentransplantation

Thurid Ahlenstiel-Grunow und Anja K. Büscher

Steckbrief

Die Nierentransplantation ist die Behandlungsmethode der Wahl bei terminaler Niereninsuffizienz im Kindesalter und führt zu einer deutlichen Verbesserung von Lebenserwartung und Lebensqualität im Vergleich zur chronischen Dialysetherapie. Daher sollte die Dialyse nur als Überbrückung bis zur erfolgreichen Nierentransplantation dienen. Unterschieden werden Verstorbenen- und Lebendspende. Eine präemptiv – d.h. ohne vorherige Dialysetherapie – durchgeführte Lebendspende ist mit der besten Transplantatüberlebensrate und der geringsten Komplikationsrate assoziiert. Bei kleinen Kindern spielt das intra- und postoperative Flüssigkeitsmanagement eine entscheidende Rolle. Zur Vermeidung einer Abstoßungsreaktion ist nach der Transplantation eine dauerhafte immunsuppressive Therapie erforderlich.

Aktuelles

- Änderung der Richtlinie der Bundesärztekammer für die Wartelistenführung und Organvermittlung zur Nierentransplantation bei Kindern und Jugendlichen (zu III.4.8.; gemäß §16 Abs. 1 S. 1 Nrn. 2 und 5 Transplantationsgesetz [TPG]) [1]:
  - Die pädiatrischen Zusatzpunkte bei der Nierenallokation werden allen Kindern und Jugendlichen bis zur Vollendung des 18. Lebensjahrs zuerkannt.
  - Die Altersgrenze für den Verfall pädiatrischer Zusatzpunkte wurde ausnahmslos auf die Vollendung des 18. Lebensjahrs festgelegt.
- Anm.: Die geänderte Richtlinie trat am 16.03.2021 in Kraft.

Synonyme

- pädiatrische Nierentransplantation
- kidney transplantation
- renal transplantation

Keywords

- terminale Niereninsuffizienz
- chronisches Nierenversagen
- Nierenersatzverfahren
- präemptive Nierentransplantation
- Verstorbenenspende
- Postmortalspende
- Nierenallokation
- Eurotransplant
- Lebendspende
- Immunsuppression

Definition

Bei einer Nierentransplantation handelt es sich um die Übertragung (Transplantation) einer Niere von einem Organspender auf einen Organempfänger. Die Spenderniere wird in der Regel extraperitoneal in die rechte oder linke Fossa iliaca transplantiert. Neben der Verstorbenenspende bzw. Postmortalspende (Warteliste bei Eurotransplant) kommt auch eine Lebendnierenspende von verwandten oder emotional nahestehenden Erwachsenen in Betracht.

Einordnung der Methode im Vergleich zu weiteren Methoden

- Therapieoptionen bei chronischem Nierenversagen im Kindes- und Jugendalter: Hämodialyse, Peritonealdialyse, Nierentransplantation
- Vorteile der Nierentransplantation gegenüber der chronischen Dialysebehandlung [3]:
    - Verbesserung der Lebenserwartung
    - Verbesserung der Lebensqualität
    - Verbesserung von Wachstum und psychomotorischer Entwicklung
    - Vermeidung bzw. Verminderung von Komplikationen der Urämie

→ Behandlungsmethode der Wahl bei chronischem Nierenversagen im Kindes- und Jugendalter: Nierentransplantation (Anm.: Dialysetherapie nur als Überbrückung bis zur erfolgreichen Nierentransplantation)

Indikationen

- chronisches bzw. irreversibles Nierenversagen mit Dialysetherapie oder mit eGFR („estimated glomerular filtration rate“) <20 ml/min/1,73 m^2 (auch ohne bereits bestehende Dialysepflichtigkeit)
    - Ursachen für ein chronisches Nierenversagen im Kindesalter: ca. 60% hereditär, ca. 40% erworben
    - Voraussetzung: Meldung auf die Warteliste bei Eurotransplant (Anm.: Listung bei Eurotransplant für eine präemptive Postmortalspende – d.h. ohne vorher begonnene Dialysebehandlung – nur im Kindesalter möglich!)
        - Körpergewicht >8–10kg (in spezialisierten Zentren bereits ab 4–6kg Körpergewicht) bzw. Durchmesser der Abdominalgefäße (Aorta/Vena cava inferior) ≥ 5 mm

Kontraindikationen

Absolute Kontraindikationen

- floride Infektionskrankheiten
- nicht kurativ behandelte maligne Erkrankungen
- schwerwiegende zusätzliche Erkrankungen anderer Organsysteme (z.B. Herz-, Gefäß-, Lungen-, Lebererkrankungen), die ein vitales Risiko bei der Transplantation darstellen bzw. den Transplantationserfolg in Frage stellen

Relative Kontraindikationen

- reduzierte Lebenserwartung (Risiko-Nutzen-Abwägung in palliativer Behandlungssituation)
- schwerwiegende Gefäßfehlbildungen bzw. ausgedehnte Thrombosierung großer arterieller und/oder venöser Gefäße im Abdominalbereich
- fehlende Adhärenz bzw. fehlende Bereitschaft des Patienten bzw. der Eltern, an den erforderlichen Untersuchungen und Behandlungen vor und nach der Nierentransplantation mitzuwirken

Aufklärung und spezielle Risiken

- Herkunft der Spendernieren: Verstorbenenspende versus Lebendspende
- Spendernieren von Verstorbenen (Postmortalspende):
  - Aufnahme auf die Warteliste der Eurotransplant-Stiftung in Leiden (Niederlande) (Anm.: Notwendigkeit der telefonischen 24-h-Erreichbarkeit!)
  - Organvergabe mit Berücksichtigung von Dringlichkeit, Erfolgsaussichten sowie Entfernung zwischen Organentnahmeort und Transplantationszentrum (gemäß den Richtlinien der Bundesärztekammer [1]):
    - Nierenallokation in der Regel blutgruppenidentisch nach Kriterien der Histokompatibilität, Immunisierungsgrad und Wartezeit
    - pädiatrische Zusatzpunkte für alle Kinder (<18 Jahre): 100 Zusatzpunkte sowie Verdopplung der für die Übereinstimmung der HLA-Merkmale (HLA = humanes Leukozytenantigen) vergebenen Punkte
    - Anm.: Mit Vollendung des 18. Lebensjahres entfallen die pädiatrischen Zusatzpunkte sowie die Möglichkeit zur präemptiven Aufnahme auf die Warteliste.
- Möglichkeit der Lebendnierenspende:
  - Nierenspende von verwandten oder nicht verwandten Personen (>18 Jahre) mit enger emotionaler Bindung zum Empfänger (Anm.: Zustimmung der Lebendspendekommission der zuständigen Ärztekammer erforderlich!)
- Möglichkeit der präemptiven Nierentransplantation im Kindesalter (d.h. ohne vorherige Dialysetherapie)
- Ablauf im Fall eines Organangebots über Eurotransplant
- Narkoserisiko
- praktische Durchführung der Nierentransplantation:
  - Nierentransplantation in der Regel extraperitoneal in Fossa iliaca
  - meist Einlage eines Blasenkatheters und einer Harnleiterschiene
  - ggf. Eigennephrektomie erforderlich (z.B. bei erhöhtem Harnwegsinfektionsrisiko vonseiten der Eigennieren oder aus Platzgründen)
  - ggf. Transfusion von Blutprodukten
- Komplikationen/Risiken der Operation (OP):
  - Verletzung von Nachbarorganen, Blutgefäßen und Nerven
  - (Nach-)Blutung (→ ggf. Bluttransfusionen)
  - Thrombosen/Embolie
  - Stenose/Leck/Thrombose der Blutgefäße der Transplantatniere

    - Lymphozele/Lymphödem
    - Stenose/Leck/Reflux des Transplantatureters
    - Wundinfektionen/Wundheilungsstörungen/Narbenhernien
    - Verwachsungen im Bauchraum
    - Allergien/Unverträglichkeiten (z.B. auf Materialien, Medikamente, Narkosemittel)
    - Übertragung von Krankheitserregern durch das Spenderorgan (z.B. Cytomegalievirus (CMV), Epstein-Barr-Virus (EBV), BK-Polyomavirus, Hepatitisviren)
- kurz- und langfristiges Risiko einer Transplantatabstoßung (ggf. Notwendigkeit von Nierentransplantatbiopsien) → Notwendigkeit einer lebenslangen, konsequenten Einnahme von immunsuppressiven Medikamenten
- Komplikationen/Risiken der dauerhaften immunsuppressiven Therapie:
    - erhöhte Infektionsanfälligkeit
    - erhöhtes Risiko für maligne Erkrankungen (insbesondere Hauttumoren, Lymphome)
    - erhöhte Rate an Stoffwechselerkrankungen (insbesondere Diabetes mellitus, Fettstoffwechselstörungen) und andere unerwünschte Arzneimittelwirkungen (z.B. Hypertonus, Anämie, s. Tab. 201.1)
- keine Erfolgsgarantie: Risiko einer primären Nichtfunktion bzw. einer verzögerten Funktionsaufnahme des Nierentransplantats (ggf. Notwendigkeit einer (vorübergehenden) Dialysetherapie nach Transplantation)
- begrenzte Funktionsdauer einer Transplantatniere (Anm.: im Lauf des Lebens voraussichtlich weitere Nierentransplantationen und/oder erneute Dialysepflichtigkeit) → 5-Jahres-Transplantatüberlebensrate bei pädiatrischen Patienten (CTS-Register; CTS = Collaborative Transplant Study) 90% nach Lebendspende bzw. 82% bei Verstorbenenspende [3]
- Nachsorge in einem spezialisierten kindernephrologischen Zentrum

Vorbereitende Diagnostik

- Initiierung der vorbereitenden Diagnostik möglichst noch vor Beginn der Dialysepflichtigkeit (bei eGFR (abgeschätzte glomeruläre Filtrationsrate) ca. 20–25ml/min/1,73 m^2), um ggf. eine präemptive Postmortalspende über auf die Warteliste bei Eurotransplant (bei eGFR <20ml/min/1,73 m^2) bzw. eine präemptive Lebendnierenspende zu ermöglichen
- vorbereitende Untersuchungen zur Abklärung von Risikofaktoren und zum Ausschluss von Komorbiditäten, die sowohl das Patientenüberleben als auch die Funktionsdauer des Nierentransplantats beeinträchtigen können:
    - (falls noch nicht erfolgt) Klärung der renalen Grunderkrankung (ggf. Genetik)
    - körperliche Untersuchung (inkl. Körperlänge, Körpergewicht, Kopfumfang)
    - Blutuntersuchungen:
        - Differenzialblutbild (inkl. Retikulozyten)
        - Blutgasanalyse
        - erweitere Gerinnung mit Screening auf angeborene und erworbene Thrombophilie
        - Elektrolyte, Nierenwerte, Leberwerte, Entzündungsparameter, Lipiddiagnostik, Eisenstoffwechsel
        - Immunglobuline
        - Endokrinologie (Parathormon [PTH], 25-OH-Vitamin D, Schilddrüsenhormone, Geschlechtshormone, HbA_{1c})
        - Virologie (CMV, EBV, Hepatitis A, B und C, Herpes-simplex-Viren (HSV), humanes Immundefizienz-Virus (HIV), Masern, Mumps, Röteln, Varizellen)
        - QuantiFERON-Test (bei >5 Jahre) bzw. Tuberkulinhauttest (bei ≤5 Jahre)

    - Blutgruppe
    - HLA-Typisierung, HLA-Antikörper-Screening (Suche nach präformierten zytotoxischen Antikörpern gegen Klasse-I- und -II-HLA-Antigene), Crossmatch mit potenziellem Spender
    - ggf. erweiterte (auto-)immunologische Diagnostik und Komplementdiagnostik (z.B. bei Autoimmunerkrankungen, hämolytisch-urämischem Syndrom)
  - Urinuntersuchung: Restdiurese, Urinstatus, quantitative Urindiagnostik
  - Erhebung des Impfstatus (ggf. Komplettierung vor Transplantation, insbesondere bei Lebendimpfstoffen)
  - Sonografie des Abdomens (inkl. Doppler-Sonografie der Abdominal- und Beckengefäße)
  - Doppler-Sonografie der Halsgefäße
  - Elektrokardiografie (EKG) und Echokardiografie (linksventrikuläre Hypertrophie? Myokardfunktion?)
  - Röntgen-Thorax
  - Röntgen der linken Hand (Knochenmineralisierung? Knochenalter?)
  - 24-Stunden-Langzeitblutdruckmessung
  - augenärztliche Beurteilung (Fundus hypertonicus? Katarakt?)
  - HNO-ärztliche Beurteilung mit Audiometrie (Hörvermögen? Fokussuche!)
  - zahnärztliche Beurteilung (Fokussuche!)
  - ggf. gynäkologische Beurteilung
  - Uroflowmetrie, Restharn-Sonografie
  - ggf. Miktionszystourethrografie und weitere urologische Diagnostik (z.B. bei rezidivierenden Harnwegsinfekten und/oder Erkrankungen der ableitenden Harnwege wie Urethralklappen, Blasenentleerungsstörungen) zur Klärung der Urinableitung nach Nierentransplantation und Prüfung der Indikation für eine Eigennephrektomie
  - psychosoziale Beurteilung (ggf. neuropsychologische Entwicklungsdiagnostik)

Personal, Material und Einstelltechnik

- pädiatrische Nephrologie (vorbereitende Untersuchungen, Organannahme, postoperative bzw. ambulante Weiterbetreuung)
- Transplantationschirurgie (Erfahrung u.a. mit Transplantation kleiner Spender und Empfänger)
- pädiatrische Intensivstation
- pädiatrische Sonografie 24/7 (Doppler-Sonografie, sonografisch gesteuerte Biopsie des Transplantats)
- Labor/Immunologie (Blutspiegel Immunsuppressiva, HLA-Antikörper bzw. donorspezifische Antikörper)
- Nephropathologie (Immunhistologie, Elektronenmikroskopie)

Vorbereitung

- bei stationärer Aufnahme zur Transplantation:
  - Anästhesieaufklärung (Narkosefähigkeit, Prämedikation)
  - körperliche Untersuchung (Infektfokus?)
  - Blutentnahme
  - Blutgasanalyse, Elektrolyte (Kalium erhöht?, Phosphat erhöht?, ggf. Dialyseindikation vor OP), Retentionswerte, C-reaktives Protein (CRP), Gerinnung, Blutbild
  - Crossmatch

    - Kreuzblut
    - ggf. EKG oder Röntgen-Thorax (z.B. bei Symptomen, lange zurückliegendem Vorbefund)
- im OP:
    - Anlage eines zentralen Venenkatheters (ZVK) (hoher Volumenumsatz postoperativ, Blutentnahmen)
    - transurethraler Blasenkatheter
    - ggf. (bei kleinen Kindern) arterieller Katheter zur invasiven Blutdruckmessung
    - bei Narkoseeinleitung: Bolusgabe Kortikosteroid, intravenöses Antibiotikum, ggf. Furosemid

Durchführung

- Hautschnitt (hockey-/golfschlägerförmig) linker/rechter unterer Quadrant des Abdomens (kranial von der Spina iliaca anterior superior nach medial ziehend bis kaudal einige Zentimeter oberhalb der Symphyse)
- heterotope Transplantation extraperitoneal in die Fossa iliaca, Seitenwahl in Abhängigkeit von Gefäßlänge, bevorzugt kontralateral, ipsilateral möglich in Abhängigkeit von Gefäßanatomie [2]
- Gefäßanastomose End-zu-Seit an Iliakalgefäße bzw. bei geringem Gefäßdurchmesser (mind. 5mm) Anastomose an Aorta bzw. Vena cava inferior
- extravesikale antirefluxive Ureterozystoneozystostomie (nach Lich-Gregoir), Einlage einer Harnleiterschiene (Doppel-J-Katheter)
    - seltener (z.B. bei Ureterenge) Ureterozystoneostomie nach Politano-Leadbetter (in Kombination mit Psoas-Hitch)
    - ggf. (bei kleinkapazitärer Blase): primär Ureterokutaneostomie, sekundär Ausleitung über augmentierte Blase/Nabelstoma
- ggf. Eigennephrektomie bei Transplantation (z.B. bei rezidivierenden Harnwegsinfekten, bei Platzmangel aufgrund der Organgröße [z.B. bei zystischen Veränderungen])
- ggf. Einlage eines suprapubischen Blasenkatheters (z.B. bei zu erwartender/bekannter Blasenentleerungsstörung)

Mögliche Komplikationen

- chirurgisch:
    - Blutung/Nachblutung (arteriell/venös)
    - Stenose/Thrombose der anastomosierten Gefäße
    - Stenose/Leckage (Urinom)/Reflux des Transplantharnleiters
    - Lymphozelen
    - Wundinfektionen, -heilungsstörungen, Sensibilitätsstörungen, Paresen, Narbenhernien
- nicht chirurgisch:
    - Nebenwirkungen Immunsuppressiva: z.B. Hypertonus, Diabetes mellitus, Tremor, Hyperlipidämie
    - erhöhte Infektanfälligkeit
        - z.B. Harnwegsinfekte, Gastroenteritiden (Cave: toxische Erhöhung des Tacrolimusspiegels bei Durchfall)
        - Infektion mit CMV, EBV oder BK-Polyomavirus (Virusübertragung über das Spenderorgan oder Reaktivierung unter Immunsuppression)
    - (hyper-)akute und/oder chronische Rejektion (zellulär/humoral) (Banff-Klassifikation)
    - erhöhtes Risiko für maligne Erkrankungen, z.B.
        - PTLD („posttransplant lymphoproliferative disease“); insbesondere im Fall einer

EBV-Primärinfektion unter Immunsuppression mit Calcineurin-Inhibitoren (Tacrolimus)

- maligness Melanom

Dokumentation

- (nach vorheriger Einwilligung durch Patienten bzw. Eltern/Sorgeberechtigte) Transfer von Daten der Transplantation und der Transplantatfunktion (jährliches Follow-up) an:
  - Eurotransplant
  - Collaborative Transplant Study (CTS)-Register
  - nationales Transplantationsregister
  - Cooperative European Paediatric Renal Transplant Initiative (CERTAIN)-Register

Postoperatives/postinterventionelles Management

(Intensiv-)Station

- engmaschiges Monitoring (Ein-/Ausfuhr, Blutdruck, Elektrolythaushalt, Retentionsparameter, Talspiegel Immunsuppressiva)
- ausreichende Flüssigkeitszufuhr (Einfuhr = Ausfuhr)
- Heparinisierung (200IE/kg KG/d i.v.) für 14d
- antibiotische Therapie (z.B. Cefazolin i.v. für 5–7d)
- ggf. Furosemid (max. 10mg/kg KG /d i.v. als Dauerperfusor)
- immunsuppressive Therapie (Tab. 201.1):
  - initiale Immunsuppression meist bestehend aus Calcineurin-Inhibitor (CNI), Mycophenolat-Mofetil und Kortikosteroid
  - bei erhöhtem Risiko einer CMV-Infektion ggf. CNI und mTOR-Inhibitor (Cave: Wundheilungsstörung, daher nicht direkt postoperativ)
  - bei diabetischer Stoffwechsellage: Cyclosporin A als CNI (anstelle von Tacrolimus)
  - bei erhöhtem immunologischem Risiko (z.B. 2. Nierentransplantation) ggf. Induktionstherapie mit Anti-Thymozytenglobulin (ATG)
- bei CMV-Risiko-Konstellation (Empfänger negativ/Spender positiv): antivirale Prophylaxe mit Valgancyclovir (100d)
- nach 2–3 Wochen (bei guter Transplantatfunktion): Entfernung von Dialysekatheter (falls vorhanden) und Harnleiterschiene

Nach Entlassung

- initial engmaschige (1–2× wöchentlich) ambulante Nachsorge in einem Zentrum für pädiatrische Nephrologie (im Langzeitverlauf alle 4–6 Wochen) → Fokus: Blutspiegel Immunsuppressiva, Viruslast (CMV/EBV/BK-Polyomavirus), Retentionswerte
- Pneumocystis-jirovecii-Prophylaxe mit Cotrimoxazol über 6 Monate (Cave: Nephrotoxizität)
- Protokollbiopsie der Transplantatniere nach 6 Monaten
- ggf. Indikationsbiopsie (z.B. bei Proteinurie, Kreatininanstieg, Nachweis donorspezifischer Antikörper)

Tab. 201.1 Häufig verwendete Immunsuppressiva bei Kindern/Jugendlichen nach Nierentransplantation.

Wirkstoff(-gruppe)	Handelsname	wichtige unerwünschte Wirkungen	Besonderheiten
Calcineurin-Inhibitoren			
Tacrolimus	Prograf, Modigraf	Diabetes mellitus, Tremor, Hypertonus, Nierenfunktionsstörung	hoher First-Pass-Metabolismus im Darm; Retardpräparate (Advagraf, Envarsus) ab ≥18 Jahre zugelassen; Granulat (Modigraf) zur Herstellung einer Suspension erhältlich

Wirkstoff(-gruppe)	Handelsname	wichtige unerwünschte Wirkungen	Besonderheiten
Cyclosporin A	Sandimmun optoral	Hypertrichosis, Gingivahyperplasie, Hypertonus, Nierenfunktionsstörung	flüssige Formulierung erhältlich
mTOR-Inhibitoren			
Everolimus	Certican	Wundheilungsstörungen, Proteinurie, Übelkeit, Blutbildveränderungen, Hyperlipidämie, Aphthen	nicht für <18 Jahre in dieser Indikation zugelassen
Sirolimus	Rapamune	s. Everolimus	s. Everolimus, Gabe 1×/d möglich
Antimetaboliten			
Mycophenolat-Mofetil, Mycophenolsäure	Cellcept, Myfortic	abdominelle Beschwerden (z.B. Durchfall, Übelkeit), Leukopenie, Anämie, Transaminasenanstieg	bei abdominellen Beschwerden ggf. Dosisreduktion oder Wechsel zu Myfortic
Kortikosteroide			
Prednisolon	Decortin-H	Hypertonus, Katarakt, Diabetes mellitus, Striae, Gewichtszunahme, Verhaltensauffälligkeiten	wöchentliche Dosisreduktion (ca. 7 Wochen nach Transplantation ≤ 5 mg/m^2 KOF)

Ergebnisse

- Nierentransplantation hinsichtlich Lebensqualität und -dauer anderen Nierenersatzverfahren (Dialyse) überlegen
- 5-Jahres-Transplantatüberlebensrate bei pädiatrischen Patienten besser als bei Erwachsenen: (CTS-Register) 90% nach Lebendspende bzw. 82% bei Verstorbenenspende [3]
- Aber:
    - Risiko primärer Non-Funktion mit (vorübergehender) Dialysepflichtigkeit nach Transplantation
    - Lebensdauer des Transplantats begrenzt, d.h. weitere Transplantationen/erneute Dialysepflichtigkeit bei pädiatrischen Empfängern zu erwarten

Literatur

Quellenangaben

- [1] Bundesärztekammer. Richtlinien für die Wartelistenführung und Organvermittlung zur Nierentransplantation (gemäß § 16 Abs. 1 S. 1 Nrn. 2 und 5 TPG). Bekanntmachung im Deutschen Ärzteblatt: Dtsch Arztbl 2021; 118 (10): A-530/B-446
- [2] Neuhaus P, Hetzer R, Pfitzmann R. Organtransplantation. Berlin: De Gruyter; 2001
- [3] Tönshoff B, Billing H, Rieger S et al. Nierentransplantation im Kindesalter. Monatsschr Kinderheilkd 2012; 160: 335–342

Literatur zur weiteren Vertiefung

- [1] Pape L. State-of-the-art immunosuppression protocols for pediatric renal transplant recipients. Pediatr Nephrol 2019; 34: 187–194
- [2] Tönshoff B, Becker JU, Pape L. Nierentransplantation. In: Dötsch J, Weber LT, Hrsg. Nierenerkrankungen im Kindes- und Jugendalter. Berlin: Springer 2017: 245–274
- [3] Tönshoff B, Krupka K, Köster L et al. CERTAIN Registry – Eine europaweite Forschungsplattform für die pädiatrische Nierentransplantation. Nephrologe 2015; 10: 480–487
- [4] Tönshoff B, Pape L, Hrsg. Transplantationsstandards des Arbeitskreises „Nierentransplantation im Kindes- und Jugendalter“ der Gesellschaft für Pädiatrische Nephrologie (GPN). Aachen: Shaker; 2013

Wichtige Internetadressen

- Bundesärztekammer – Richtlinien zur Organtransplantation: www.bundesaerztekammer.de/organtransplantation

- CERTAIN-Registry (Cooperative European Pediatric Renal Transplant Initiative): www.certain-registry.eu
- Gesellschaft für Pädiatrische Nephrologie: www.gpn.de
- International Pediatric Transplant Association: www.tts.org/ipta-about

Renale Anämie

Thurid Ahlenstiel-Grunow

Steckbrief

Die renale Anämie bezeichnet eine Anämie aufgrund einer Niereninsuffizienz und wird primär durch eine unzureichende Erythropoetinproduktion verursacht. Dementsprechend handelt es sich um eine hyporegeneratorische, normochrome, normozytäre Anämie bei Erythropoetinmangel. Zusätzlich findet sich im Rahmen der chronischen Niereninsuffizienz häufig ein absoluter und/oder funktioneller Eisenmangel, sodass im Fall eines begleitenden Eisenmangels oft auch eine hypochrome, mikrozytäre Anämie vorliegt. Durch frühzeitige Behandlung mit Erythropoese-stimulierenden Faktoren und konsequenter Eisensubstitution können Symptome und Komplikationen der renalen Anämie verhindert und Bluttransfusionen vermieden werden.

Synonyme

- hyporegeneratorische Anämie
- renal anemia
- hyporegenerative anemia

Keywords

- Retikulozyten
- hyporegeneratorische Anämie
- Erythropoetin
- Erythropoese-stimulierende Faktoren (ESF)
- chronische Niereninsuffizienz
- Eisenmangel

Definition

Die renale Anämie entsteht primär durch einen Mangel an Erythropoetin, das im Fall einer Niereninsuffizienz nicht mehr ausreichend in der Niere produziert wird, sodass im Knochenmark nicht genügend Erythrozyten gebildet werden. Dementsprechend handelt es sich um eine hyporegeneratorische Anämie.

Laut KDIGO-Richtlinien (KDIGO = Kidney Disease: Improving Global Outcomes) ist die renale Anämie bei niereninsuffizienten Kindern und Jugendlichen in Abhängigkeit von der Altersklasse definiert [3]:

- 0,5–5 Jahre: Hämoglobin <11g/dl
- 5–12 Jahre: Hämoglobin <11,5g/dl
- 12–15 Jahre: Hämoglobin <12g/dl
- >15 Jahre: Hämoglobin <13g/dl bei männlichen Patienten bzw. <12g/dl bei weiblichen Patienten

Epidemiologie

Häufigkeit

- Die renale Anämie ist eine häufige Komplikation der chronischen Niereninsuffizienz („chronic kidney disease“, CKD).
- Die Prävalenz der Anämie im Kindesalter steigt dabei in Abhängigkeit vom Schweregrad der chronischen Nierensuffizienz [6]:

- ca. 30% im CKD-Stadium 1 und 2 (GFR [glomeruläre Filtrationsrate]≥60ml/min/1,73 m^2)
- ca. 66% im CKD-Stadium 3 (GFR 30–59ml/min/1,73 m^2)
- ca. 93% im CKD-Stadium 4 und 5 (GFR <30ml/min/1,73m^2)

Altersgipfel

- entsprechend den Altersgipfeln der (prä-)terminalen chronischen Niereninsuffizienz in der Pädiatrie: Säuglings- und Kleinkindesalter sowie Jugendalter

Geschlechtsverteilung

- entsprechend der Geschlechtsverteilung der chronischen Niereninsuffizienz im Kindes- und Jugendalter: m>w

Prädisponierende Faktoren

- Nierenerkrankungen sowie alle Faktoren, die eine Niereninsuffizienz begünstigen
- Faktoren, die die Anämie im Rahmen der Niereninsuffizienz aggravieren können [1], [2], [4]:
    - Eisenmangel
    - virale/bakterielle Infektionen
    - Autoimmunerkrankungen
    - akute/chronische Blutverluste (insbesondere im Rahmen der Hämodialyse)
    - Hyperhydratation bei Oligurie/Anurie
    - ausgeprägter Hyperparathyreoidismus
    - Vitamin-B_{12}-/Folsäuremangel
    - Medikamente (z.B. ACE-Hemmer, Mycophenolat-Mofetil [MMF], Valganciclovir)

Ätiologie und Pathogenese

- unzureichende Erythropoetinproduktion durch Funktionsverlust der Nieren, was eine unzureichende Bildung von Erythrozyten im Knochenmark zur Folge hat

Symptomatik

- Blässe (Haut und Schleimhäute)
- körperliche und geistige Leistungsminderung (Müdigkeit, Abgeschlagenheit, Konzentrationsschwäche, Verschlechterung der schulischen Leistungen)
- Kopfschmerzen
- Schwindel
- Tachykardie
- Systolikum
- Belastungsdyspnoe/Tachypnoe

Diagnostik

Diagnostisches Vorgehen

- bei Blässe und/oder Leistungsminderung und/oder Nierenerkrankung → Laboruntersuchung (insbesondere BB, Retikulozyten, Ferritin, Kreatinin, Cystatin C, Harnstoff)
- ggf. weitere Diagnostik zum Ausschluss von Differenzialdiagnosen
- Im Fall einer bekannten chronischen Niereninsuffizienz sind regelmäßige Blutbildkontrollen erforderlich, um eine renale Anämie frühzeitig diagnostizieren und therapieren zu können.

Anamnese

- Nierenerkrankung?

- Nierenersatztherapie?
- körperliche/geistige Leistungsminderung?
- Ernährungsgewohnheiten
- Medikamente
- Familienanamnese

Körperliche Untersuchung

- Hautkolorit (Blässe?)
- Auskultation (Tachykardie? Systolikum? Tachydyspnoe?)
- Blutdruckmessung
- Körpergröße (renaler Kleinwuchs?)
- Körpergewicht (Mangelernährung?)

Labor

- Blutwerte:
  - Blutbild inkl. Hämoglobin (Hb), Hämatokrit, Erythrozytenindizes (MCV [mittleres korpuskuläres Volumen], MCH [mittlerer korpuskulärer Hämoglobingehalt])
  - Retikulozyten
  - Ferritin, Transferrin, Transferrinsättigung (TSAT), Eisen
  - Kreatinin, Cystatin C, Harnstoff
- ggf. zum Ausschluss von Differenzialdiagnosen (s. Tab. 202.1):
  - Leukozytendifferenzierung
  - Hämolyseparameter: LDH (Laktatdehydrogenase), Bilirubin, Haptoglobin
  - C-reaktives Protein (CRP)
  - (in-)direkter Coombs-Test
  - Hämoccult-Test
  - Blutausstrich: Erythozytenmorphologie (Targetzellen, Anulozyten, Sichelzellen, Fragmentozyten)
  - Hämoglobin-Elektrophorese
  - Erythrozytenenzyme (Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase, Pyruvatkinase)

Mikrobiologie

Kulturen

- ggf. Blut- und/oder Urinkulturen bei Verdacht auf sepsisbedingte Aggravierung der Anämie
- ggf. Stuhlkulturen bei Verdacht auf hämolytisch-urämisches Syndrom

Serologie

- ggf. Virusdiagnostik zum Ausschluss einer virusassoziierten Anämie (insbesondere Parvovirus B19 bei immunsupprimierten Patienten)

Bildgebende Diagnostik

Sonografie

- Sonografie der Nieren und ableitenden Harnwege zur Abklärung bzw. Verlaufskontrolle der zugrunde liegenden Nierenerkrankung
- ggf. Sonografie des Abdomens bei Verdacht auf gastrointestinale Blutung und/oder Splenomegalie

Echokardiografie

- ggf. bei Systolikum

Instrumentelle Diagnostik

EKG

- ggf. bei Tachykardie zum Ausschluss einer Herzrhythmusstörung

Ösophago-Gastro-Duodenoskopie (ÖGD)

- ggf. bei Verdacht auf Blutungsanämie zum Ausschluss einer gastrointestinalen Blutung

Koloskopie

- ggf. bei Verdacht auf Blutungsanämie zum Ausschluss einer gastrointestinalen Blutung

Histologie, Zytologie und klinische Pathologie

Knochenmarkdiagnostik

- ggf. bei Panzytopenie bzw. Verdacht auf Leukämie

Differenzialdiagnosen

- s. Tab. 202.1

Tab. 202.1 Differenzialdiagnosen einer renalen Anämie.

Differenzialdiagnose (absteigend sortiert nach klinischer Relevanz)	Häufigkeit der Differenzialdiagnose im Hinblick auf das Krankheitsbild (häufig, gelegentlich, selten)	Wesentliche diagnostisch richtungsweisende Anamnese, Untersuchung und/oder Befunde	Sicherung der Diagnose
Eisenmangelanämie	häufig	mikrozytäre, hypochrome Anämie (MCV ↓, MCH ↓), Retikulozyten normal/leicht ↑, Anulozyten, Anisozytose, Poikilozytose, Ferritin ↓, Eisen ↓, Transferrin ↑, TSAT ↓	Ferritin, Eisen, Transferrin, TSAT im Serum
Blutungsanämie	häufig	Hinweise auf Blutverlust (z.B. gastrointestinale Blutung); bei chronischen Blutverlusten sekundäre Eisenmangelanämie	Hämoccult-Test, Endoskopie (Ösophago-Gastro-Duodenoskopie, Koloskopie)
Infektanämie	häufig	meist normozytäre, normochrome Anämie (MCV & MCH normal), Retikulozyten normal/↓, Ferritin ↑, Eisen ↓, TSAT ↓; bakterielle/virale Infektion	Infektionsdiagnostik
Thalassämie	selten	mikrozytäre, hypochrome Anämie (MCV ↓, MCH ↓), Poikilozytose, Targetzellen; verändertes Hämoglobinverteilungsmuster (meist HbF ↑); Herkunftsland/Familienanamnese	Hämoglobin-Elektrophorese, molekulargenetische Diagnostik
Vitamin-B_{12}-/Folsäuremangel	selten	makrozytäre Anämie (MCV ↑, MCH ↑), megaloblastäre Veränderungen im Knochenmark; Vitamin-B_{12}-/Folsäuremangel	Vitamin B_{12} & Folsäure im Serum
akute transitorische Erythroblastopenie	häufig (im Säuglings-/Kleinkindalter)	hyporegeneratorische, normozytäre, normochrome Anämie (MCV normal, MCH normal, Retikulozyten ↓), keine Panzytopenie; keine Hepatosplenomegalie, keine Lymphadenopathie; Fehlen der Hämatopoese im Knochenmark; Spontanheilung; Säuglings-/Kleinkindalter; kaum Beeinträchtigung des Allgemeinzustandes	Verlauf (Spontanheilung); Knochenmarkspunktion

BSG = Blutsenkungsgeschwindigkeit, HbF = fetales Hämoglobin.

Differenzialdiagnose (absteigend sortiert nach klinischer Relevanz)	Häufigkeit der Differenzialdiagnose im Hinblick auf das Krankheitsbild (häufig, gelegentlich, selten)	Wesentliche diagnostisch richtungsweisende Anamnese, Untersuchung und/oder Befunde	Sicherung der Diagnose
erworbene aplastische Anämie	selten	hyporegeneratorische, normozytäre, normochrome Anämie (MCV normal, MCH normal, Retikulozyten ↓), Panzytopenie; keine Lymphadenopathie, keine Hepatosplenomegalie; Blutungsneigung, Infektionsneigung; hypozelluläres Knochenmark mit Reduktion/ Fehlen der Hämatopoese bei normalem Knochenmarksstroma	Knochenmarkspunktion & -stanze
Leukämie	selten	hyporegeneratorische, meist normochrome Anämie (MCH normal, MCV normal, Retikulozyten ↓), meist Neutro- und Thrombozytopenie, Blasten im Differenzialblutbild; Blutungsneigung, Fieber, Knochenschmerzen, Lymphadenopathie, Hepatosplenomegalie	Knochenmarkspunktion
autoimmunhämolytische Anämie	selten	hyperregeneratorische, normozytäre, normochrome Anämie (MCH normal, MCV normal, Retikulozyten ↑), Hämolyse (Bilirubin ↑ , LDH ↑ , Haptoglobin ↓), BSG ↑ ↑ ; Nachweis von mit Antikörpern beladenen Erythrozyten; Vorhandensein typischer Auslöser (Virusinfekte (v.a. im Kindesalter), bakterielle Infekte, Systemischer Lupus erythematodes und andere Kollagenosen, Lymphome, Medikamente)	direkter Coombs-Test; Nachweis von Autoantikörpern
hämolytisch-urämisches Syndrom	selten	Hämolyse (Bilirubin ↑ , LDH ↑ , Haptoglobin ↓), Thrombopenie, Fragmentozyten, Urämie (Kreatinin ↑ , Harnstoff ↑); gastrointestinale Symptomatik (blutige Durchfälle); EHEC- bzw. Shigatoxin-Nachweis im Stuhl, EHEC-Antikörper-Nachweis im Serum; Aktivierung des Komplementsystems; thrombotische Mikroangiopathie	Blutausstrich (Fragmentozyten); EHEC-Diagnostik (Stuhl und Serum); Komplementdiagnostik
Erythrozytenenzymdefekte (Pyruvatkinasemangel, Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel)	selten	normozytäre, normochrome Anämie (MCV & MCH normal), Hämolyse (Bilirubin ↑ , LDH ↑ , Haptoglobin ↓), Retikulozyten ↑ ; Herkunftsland/Familienanamnese	Nachweis des Enzymmangels (Pyruvatkinasemangel, Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel)
Sichelzellanämie	selten	Hämolyse (Bilirubin ↑ , LDH ↑ , Haptoglobin ↓), Retikulozyten ↑ ; Sichelzellen im Blutausstrich; Hämoglobin S (HbS); schmerzhafte Gefäßverschlusskrisen; Splenomegalie; Herkunftsland/ Familienanamnese	Blutausstrich (Sichelzellen); Hämoglobin-Elektrophorese (HbS-Nachweis); molekulargenetische Diagnostik

BSG = Blutsenkungsgeschwindigkeit, HbF = fetales Hämoglobin.

Therapie

Therapeutisches Vorgehen

- frühzeitige Behandlung mit Erythropoese-stimulierenden Faktoren in Kombination mit

oraler (ggf. auch intravenöser) Eisensubstitution

- Vermeidung von Bluttransfusionen

Allgemeine Maßnahmen

- Vermeidung unnötiger Blutentnahmen zur Verringerung der Blutverluste (v.a. bei Säuglingen und Kleinkindern)
- Vermeidung von Hyperhydratation (Hämodilution; v.a. bei Oligurie/Anurie im Rahmen der Niereninsuffizienz) z.B. mittels Trinkmengenbeschränkung, Diuretikatherapie, Flüssigkeitsentzug (im Rahmen der Dialysebehandlung)
- bei Hämodialyse: Reduktion der Blutverluste im Rahmen der Hämodialysebehandlung (z.B. durch Verwendung von alters- und größenadaptierten Schlauch- und Filtersystemen; Blutrückgabe am Ende des Hämodialyseverfahrens)

Pharmakotherapie

- Erythropoese-stimulierende Faktoren (ESF) subkutan oder intravenös:
  - Epoetin alfa (z.B. Erypo, Epoetin alfa HEXAL), Epoetin beta (NeoRecormon)
  - Darbepoetin alfa (Aranesp; Anm.: reduzierte Injektionsfrequenz!)
  - Methoxy-Polyethylenglycol-Epoetin beta (C.E.R.A. [Continuous Erythropoietin Receptor Activator]) (MIRCERA; Anm.: reduzierte Injektionsfrequenz bei verlängerter Halbwertszeit; erste klinische Studien bei Kindern, bisher keine Zulassung für Kinder und Jugendliche <18 Jahre)
  - Dosierung:
    - Epoetin alfa/beta: 100–150IE/kg KG/Woche bzw. 4000IE/m^2 KOF/Woche (in 2–3 ED pro Woche; ggf. in 1 ED); Anm.: bei Bedarf Dosissteigerung; v.a. bei jüngeren Kindern und bei Hämodialyse-Patienten oft höhere Dosen erforderlich!
    - Darbepoetin alfa: 0,45µg/kg KG/Woche 1× pro Woche (alternativ: entsprechend höhere Dosen alle 2 bzw. alle 4 Wochen); Anm.: bei Bedarf Dosissteigerung; v.a. bei jüngeren Kindern und bei Hämodialyse-Patienten oft höhere Dosen erforderlich!
    - Methoxy-Polyethylenglycol-Epoetin beta (C.E.R.A.): 1,5–3µg/kg KG alle 4 Wochen
  - Therapieziel:
    - Hämoglobinanstieg von 1–2g/dl pro Monat (Cave: Hypertonierisiko bei zu schnellem Anstieg!)
    - Normalisierung des Hämoglobinwerts (Cave: Bei Patienten mit Hämodialyse werden häufig nur Maximalwerte von 12–13g/dl [vor Dialysebehandlung] angestrebt wegen des intradialytischen Hämatokritanstiegs → Gefahr von Thromboembolien und Thrombosierung des Dialysefilters!)
    - bei Erreichen bzw. Überschreiten des Zielbereichs: Dosisreduktion und/oder Intervallverlängerung
  - Kontraindikationen: Malignome oder Z.n. Schlaganfall
- begleitende Eisensubstitution unter ESF-Therapie (insbesondere bei absolutem oder funktionellem Eisenmangel):
  - Dosierung (bei absolutem Eisenmangel ggf. höhere Dosen):
    - orale Eisentherapie: 2mg/kg KG/d elementares Eisen
    - intravenöse Eisentherapie: 1–2mg/kg KG elementares Eisen pro Woche (Cave: Risiko schwerer Überempfindlichkeitsreaktionen bei intravenöser Eisensubstitution)
  - Kontraindikationen: aktive systemische bakterielle Infektionen; Eisenüberladung
- wichtige Ursachen für unzureichende Wirksamkeit der ESF-Therapie [1], [2], [4]:
  - Non-Adhärenz

- Systemerkrankungen (Oxalose, Zystinose)
- unzureichende bzw. fehlende Eisensubstitution
- Blutverluste (z.B. bei gastrointestinaler Blutung oder im Rahmen der Hämodialyse)
- schwerer Hyperparathyreoidismus
- akute und chronische Inflammation (z.B. bei Infektionen oder Autoimmunerkrankungen)
- Medikamente (z.B. ACE-Hemmer [ACE = Angiotensin Converting Enzyme], MMF [Mykophenolatmofetil], Valganciclovir)
- Mangelernährung, Vitamin-B_{12}-Mangel, Folsäuremangel
- Parvovirus-B19-Infektion (v.a. bei immunsupprimierten Patienten)

Interventionelle Therapie

Hämodialyse/Hämofiltration/Peritonealdialyse

- ggf. Nierenersatzverfahren im Rahmen der Behandlung einer terminalen Niereninsuffizienz

Transfusion von Blut oder Blutprodukten

- ggf. Transfusion von Erythrozytenkonzentraten
- Anm.: Bluttransfusionen sollten durch konsequente und frühzeitige ESF- und Eisentherapie möglichst vermieden werden. (Cave: Gefahr der Allosensibilisierung insbesondere im Hinblick auf zukünftige Nierentransplantationen!)

Operative Therapie

- ggf. Nierentransplantation im Rahmen der Behandlung einer terminalen Niereninsuffizienz

Verlauf und Prognose

- Komplikationen einer chronischen renalen Anämie im Kindes- und Jugendalter:
  - Störung der körperlichen und geistigen Entwicklung im Kindes- und Jugendalter
  - Erhöhung der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität mit gesteigertem Risiko für eine linksventrikuläre Hypertrophie [1], [5]

Prävention

- Vermeidung einer (prä-)terminalen Niereninsuffizienz

Literatur

Quellenangaben

- [1] Atkinson MA, Furth SL. Anemia in children with chronic kidney disease. Nat Rev Nephrol 2011; 7: 635–641
- [2] Borzych-Duzalka D, Bilginer Y, Ha IS et al. for the International Pediatric Peritoneal Dialysis Network (IPPN) Registry. Management of anemia in children receiving chronic peritoneal dialysis. J Am Soc Nephrol 2013; 24: 665–676
- [3] KDIGO. KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease. Kidney Int Suppl 2012; 2: 279–335
- [4] van Stralen KJ, Krischock L, Schaefer F et al. Prevalence and predictors of the sub-target Hb level in children on dialysis. Nephrol Dial Transplant 2012; 27: 3950–3957
- [5] Warady BA, Silverstein DM. Management of anemia with erythropoietic-stimulating agents in children with chronic kidney disease. Pediatr Nephrol 2014; 29: 1493–1505
- [6] Wong H, Mylrea K, Feber J et al. Prevalence of complications in children with chronic kidney disease according to KDOQI. Kidney international 2006; 70; 585–590

Literatur zur weiteren Vertiefung

- [1] Drüeke TB, Parfrey PS. Summary of the KDIGO guideline on anemia and comment: reading between the (guide)line(s). Kidney International 2012; 82: 952–960

- [2] Kemper MJ, Oh J. Das akute und chronische Nierenversagen. In: Dötsch J, Weber LT, Hrsg. Nierenerkrankungen im Kindes- und Jugendalter. Heidelberg: Springer; 2017: 170–192
- [3] Locatelli F, Barany P, Covic A et al. Kidney Disease: Improving Global Outcomes guidelines on anaemia management in chronic kidney disease: a European Renal Best Practice position statement. Nephrol Dial Transplant 2013; 28: 1346–1359
- [4] Schaefer F. SOPs Kinderdialyse: Therapie der renalen Anämie. 3. Aufl. Auerbach: Wissenschaftliche Scripten; 2018: 65–68

Wichtige Internetadressen

- Gesellschaft für Pädiatrische Nephrologie: www.gpn.de
- Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO): www.kdigo.org

Nephrotisches Syndrom

Lars Pape

Steckbrief

Das nephrotische Syndrom (NS) im Kindesalter ist klinisch in das steroidsensible, das steroidresistente sowie das kongenitale NS zu differenzieren. Das steroidsensible NS ist in die Untergruppen seltene und häufige Relapser sowie das steroidabhängige NS aufzuteilen. Die immunsuppressive Behandlung nach Standardschemata muss entsprechend angepasst werden. Die Prognose ist sehr gut. Beim steroidsensiblen NS ist die Therapieentscheidung durch die Ergebnisse der erforderlichen genetischen Untersuchung und der Nierenbiopsie bedingt. Je nach Ursache kann das steroidresistente NS zur terminalen Niereninsuffizienz führen. Die Therapie hängt von der zugrunde liegenden Erkrankung ab. Das kongenitale NS wird nur symptomatisch behandelt und führt meist in die terminale Niereninsuffizienz [1].

Synonyme

- nephrotic syndrome
- minimal change glomerulonephritis
- minimal change nephropathy

Keywords

- steroidsensibel
- steroidresistent
- nephrotisch

Definition

Beim nephrotischen Syndrom liegt eine Glomerulopathie mit großer Proteinurie (>40mg/m² KOF/h; vgl. Tab. 203.1) und Hypalbuminämie (<2,5g/dl) vor.

Tab. 203.1 Symptome und Befunde bei Glomerulonephritis und nephrotischem Syndrom im Vergleich.

Symptome und Laborbefunde	Glomerulonephritis	nephrotisches Syndrom
Ödeme	fakultativ (v.a. Lider)	meist massiv
Albuminurie	häufig Hyperton	meist normoton
Proteinurie	>6mg/m² KOF/h	>40mg/m² KOF/h
Zylindrurie	granuläre Zylinder möglich	hyaline Zylinder möglich
Serumalbumin	normal oder ↓	↓
Lipide	normal	↑

KOF = Körperoberfläche.

Epidemiologie

Häufigkeit

- Inzidenz: 20–27/1 Mio. Kinder unter 16 Jahren

Altersgipfel

- 1–10 Jahre

Geschlechtsverteilung

- männlich : weiblich = 1:1

Prädisponierende Faktoren

- andere Autoimmunphänomene

Ätiologie und Pathogenese

- infantiles nephrotisches Syndrom: genetisch
- steroidsensibles nephrotisches Syndrom: idiopathische Form, autoimmun
- steroidresistentes nephrotisches Syndrom: sekundär bei anderen Erkrankungen, genetisch

Klassifikation und Risikostratifizierung

- primäre Formen: idiopathisch (steroidsensibles nephrotisches Syndrom, bioptisch häufig Minimal-Change-Glomerulonephritis), genetische Formen
- sekundäre Formen: immunologische Systemerkrankungen, Infektionen, Tumoren, hämodynamisch, Medikamente, Toxine
- kongenitales NS (Beginn in den ersten 3 Lebensmonaten): finnischer Typ, diffuse mesangiale Sklerose

> **Merke:**
>
> Genetisch determinierte Formen sind überwiegend therapieresistent. Eine immunsuppressive Therapie ist häufig nicht sinnvoll.

Symptomatik

- meist ausgeprägte Ödeme: Gesicht (insbesondere Augenlider), (distale) Extremitäten, Aszites, Pleuraerguss, Perikarderguss, Skrotalödem
- Oligurie, Durst, Müdigkeit
- anamnestisch oft viraler Infekt zurückliegend
- Komplikationen:
  - Neigung zu Infektionen (besonders Pneumokokkenperitonitis)
  - hypovolämischer Schock (besonders bei zusätzlicher Diarrhö)
  - Thromboseneigung (AT-III-Mangel [AT = Antithrombin] durch Verlust über Urin)
  - Niereninsuffizienz (nicht bei steroidsensiblem NS)

Diagnostik

Red Flags

- s. Tab. 203.2

Tab. 203.2 Red Flags bei nephrotischem Syndrom.

Red Flags	Hinweis auf Notfall
akute Dyspnoe Anurie schwere Ödeme	akutes Nierenversagen
Vigilanzminderung Krampfanfall	Sinusvenenthrombose

Diagnostisches Vorgehen

- initial: Anamnese, körperliche Untersuchung, Differenzialdiagnose Ödem

- Basislabordiagnostik (S-Kreatinin, S-Harnstoff, Cystatin C, Elektrolyte, Quick, PTT (partielle Thromboplastinzeit), AT III, S-Albumin (S = Serum), U-Albumin (U = Urin), U-α_1-Mikroglobulin, U-Kreatinin, U-Stix, ggf. Erythrozytenmorphologie)
- Basisdiagnostik Immunologie (ANA [antinukleärer Antikörper], ANCA [antineutrophiler zytoplasmatischer Antikörper], C3, C4, Anti-DNS)

Anamnese

- Familienanamnese für Nierenerkrankungen
- erstes Auftreten
- Gewichtsverlauf
- virale Infektion vor Manifestation

Körperliche Untersuchung

- Hautturgor, Ödeme (insbesondere Lidödeme, Unterschenkelödeme)
- Aszites
- Hautkolorit (Blässe?)
- Körpergewicht

Labor

- Blutbild: evtl. Polyzythämie, hoher Hämatokrit
- Serum: Albumin <2,5g/dl, Kalium evtl. ↓, Triglyceride und Cholesterin ↑, AT III ↓, Kreatinin meist normal, BSG (Blutsenkungsgeschwindigkeit) ↑
- immunologische Diagnostik meist unauffällig
- Harn: große Proteinurie (>40mg/m^2 KOF/h), hyaline Zylinder, passagere Hämaturie möglich, Leukozyturie, Oligurie (<200ml/m^2 KOF/d)

Bildgebende Diagnostik

Sonografie

- Nierengröße (vergrößert)
- Nierenechogenität (erhöht)
- kortikomedulläre Differenzierung (erhalten)
- Nierenperfusion: normal
- Aszites? Pleuraerguss? Perikarderguss?

Histologie, Zytologie und klinische Pathologie

Molekulargenetische Diagnostik

- bei kongenitaler Form des nephrotischen Syndroms und bei steroidresistentem nephrotischen Syndrom
- In der Regel genetische Untersuchung über Next-Generation-Sequencing-Panel für nephrotisches Syndrom, hierbei insbesondere Untersuchung von NPHS 1 (Nephrin), NPHS2 (Podocin), WT1 (Wilms-Tumorsuppressor-Gen), LAMB2 (Laminin). Mutationen dieser 4 Gene erklären 90% dieser Subtypen.

Nierenbiopsie

- bei primärer oder sekundärer Steroidresistenz
- Manifestation in „atypischem Alter“ (<4 bzw. >15 Jahre)

Differenzialdiagnosen

- Ödeme anderer Genese: kardial, hepatogen, resorptiver Eiweißmangel oder Malnutrition, exsudative Enteropathie, Quincke-Ödem
- Lymphödeme (Turner-Syndrom, Milroy-Syndrom)
- Überblick s. Tab. 203.3

> **Cave:**
>
> Nephrotisch bedingte Lidödeme werden häufig als allergische Reaktion fehldiagnostiziert und bessern sich dann kurzzeitig, falls Steroide gegeben werden.

Tab. 203.3 Differenzialdiagnosen des nephrotischen Syndroms.

Differenzialdiagnose (absteigend sortiert nach klinischer Relevanz)	Häufigkeit der Differenzialdiagnose im Hinblick auf das Krankheitsbild (häufig, gelegentlich, selten)	wesentliche diagnostisch richtungsweisende Anamnese, Untersuchung und/oder Befunde	Sicherung der Diagnose
allergisches Ödem	häufig	primär Lidödeme, keine Proteinurie	Urinstix
Maladsorption	selten	Anamnese, Dystrophie	Labordiagnostik Blut und Stuhl, ggf. Endoskopie/MRT
Lymphödem	selten	lokalisiert	klinische Untersuchung
Herzinsuffizienz	selten (bei Kindern)	Leistungsabfall, Atemnot	Echokardiografie
exsudative Enteropathie	selten	Anamnese	Stuhluntersuchung

Therapie

Therapeutisches Vorgehen

- Bei Kindern unter 10 Jahren erfolgt in der Regel eine Standard-Initial-Steroidtherapie nach dem Schema der Gesellschaft für pädiatrische Nephrologie.
- Das weitere therapeutische Vorgehen hängt davon ab, ob eine Steroidsensibilität oder eine Steroidresistenz vorliegt.

Allgemeine Maßnahmen

- Ernährung: Flüssigkeitsreduktion, salzarme Ernährung

> **Cave**
>
> Eine zu starke Flüssigkeitsreduktion kann zu einer intravasalen Hypovolämie führen, aus der sich ggf. ein akutes Nierenversagen entwickeln kann.

Pharmakotherapie

- Initialtherapie: Prednisolon 60mg/m² KOF/d für 6 Wochen, weitere 6 Wochen 40mg/m² KOF jeden 2. Tag (s. Abb. 203.1a)
- Rezidivbehandlung: 60mg/m² KOF/d bis Remission (= keine Proteinurie an drei folgenden Tagen), dann 40mg/m² KOF jeden 2. Tag für 4 Wochen (Abb. 203.1a)
- bei Steroidresistenz und vorliegender eindeutiger Genetik ggf. keine immunsuppressive Therapie
- sonst bei Steroidresistenz Prednisolonpulse (300mg/m² max. 500mg, 3 in 1. Woche, 2 in 2. Woche, einer in 3. Woche) plus Ciclosporin A 2×75mg/m², Zielspiegel 80–100ng/ml) z.B. bei fokal segmentaler Glomerulosklerose (FSGS), membranöse Glomerulonephritis (GN)
- bei seltenen anderen GNs entsprechende spezifische Therapie
- bei häufig rezidivierendem NS (>3 Rezidive/Jahr) oder steroidabhängigem NS (Rezidiv unter oder kurz nach alt. Steroidtherapie): Ciclosporin A 2×75mg/m², Zielspiegel 80–100ng/ml zur Rezidivprophylaxe
- Weitere Therapieoptionen sind Mycophenolat-Mofetil (MMF), Tacrolimus (TAC) und Rituximab (monoklonaler CD20-Antikörper).
- Diuretika bei ausgeprägten Ödemen, Ateminsuffizienz, Lungenödem, Pleuraerguss
- Albumingaben (bei Albuminwerten <2,0g/dl und klinischen Zeichen der Hypalbuminämie),

evtl. AT III i.v., LMWH („low molecular weight heparin“) als Thromboseprophylaxe bei Hypalbuminämie, Aszites, Pleuraergüssen

- antibiotische Prophylaxe (z.B. mit Penicillin, Cephalosporin, Cotrim) zur Prophylaxe einer Peritonitis bei Aszites
- bei kongenitaler/infantiler Form: Einschränkung der Eiweißausscheidung durch ACE-Hemmer
- Therapie des FRNS oder SDNS s. Abb. 203.2

Cave:

Frühzeitige Reduktion oder Absetzen von Steroid erhöht die Gefahr für Rezidive, eine zu lange Therapie führt zu vermehrten Steroidnebenwirkungen ohne bessere Effektivität.

Ciclosporin A wird mit vielen anderen Medikamenten über CYP450 abgebaut. Es können daher ausgeprägte Interaktionen auftreten.

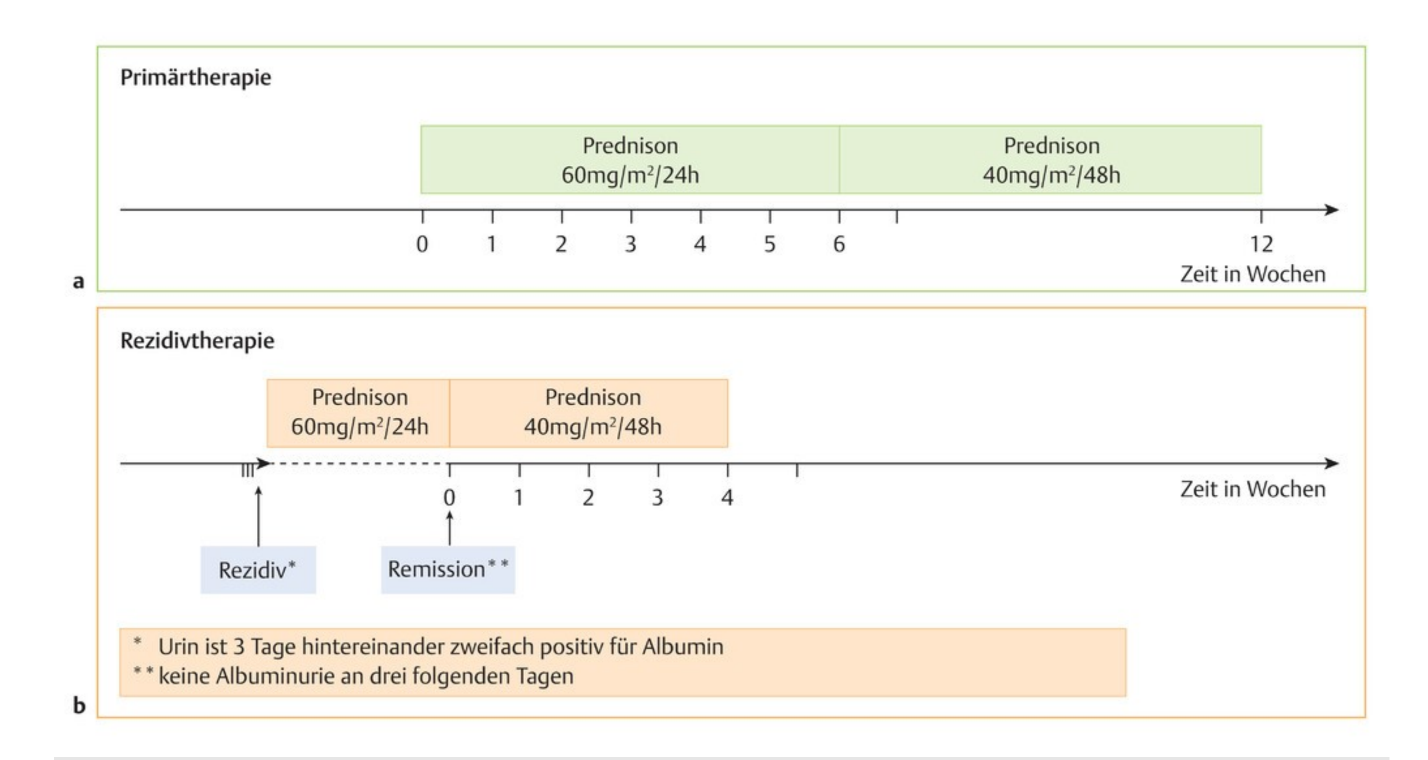


Abb. 203.1 Therapie des idiopathischen nephrotischen Syndroms.

[2]

a Primärtherapie.

b Rezidivtherapie.

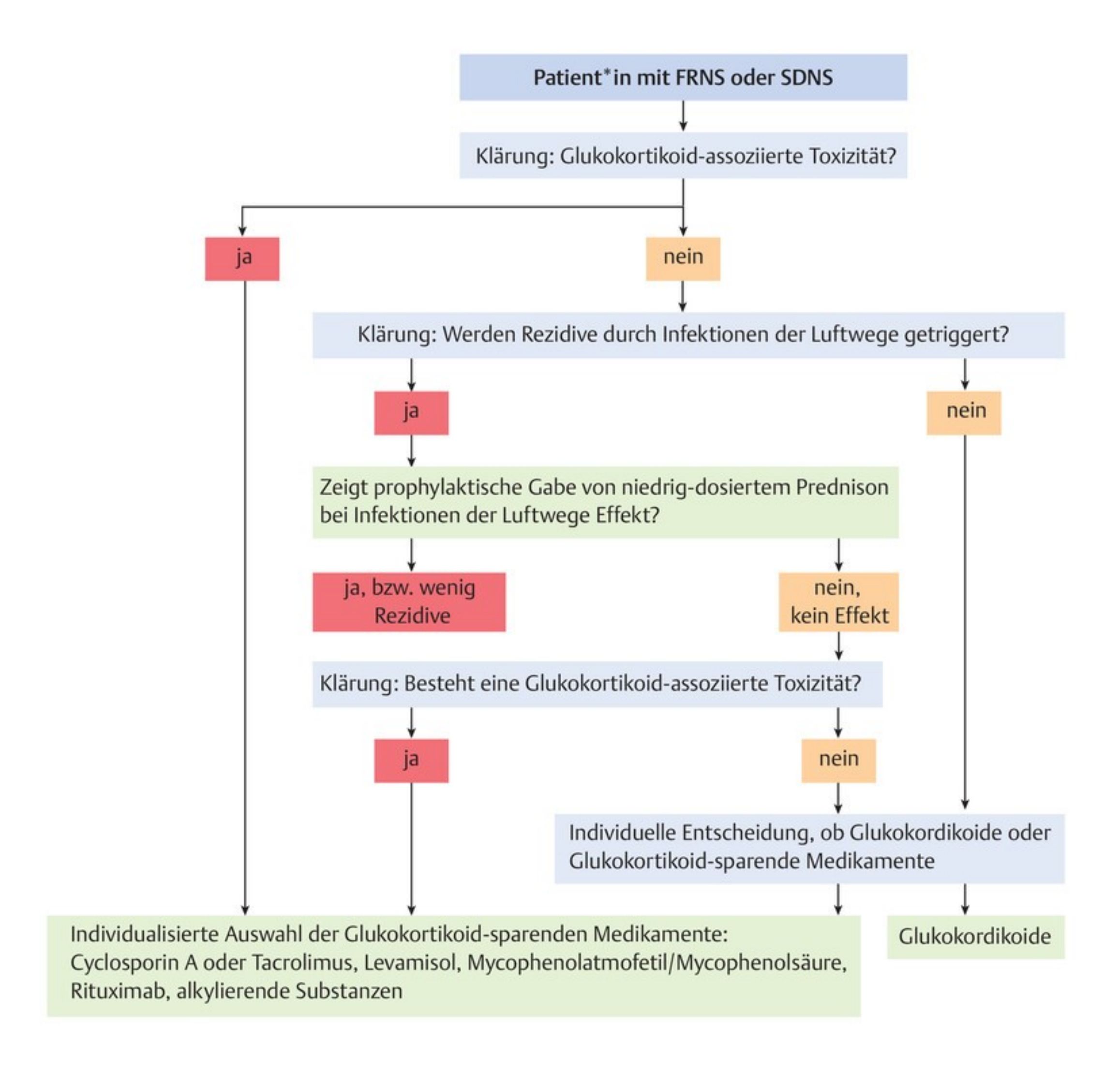


Abb. 203.2 Therapie bei FRNS oder SDNS.

Indikation und wichtige Aspekte zur medikamentösen Alternativen zur steroidsparenden Therapie bei FRNS („frequently relapsing nephrotic syndrome“) oder SDNS („steroid-dependent nephrotic syndrome“).

Interventionelle Therapie

Plasmaseparation

- in Einzelfällen (z.B. bei Anti-GBM-GN (antiglomeruläre Basalmembran-Glomerulonephritis) oder ANCA-GN indiziert)

Nachsorge

- zunächst unter stationären Bedingungen tägliche quantitative Kontrollen des Urinalbumins, bei Ansprechen der Therapie Kontrolle mittels Streifentest zu Hause
- Flüssigkeitsbilanz (Zufuhr entspricht der Urinmenge), Körpergewicht tgl.
- Elektrolytkontrolle und ggf. Ausgleich
- Lungenauskultation (Rasselgeräusch?), Venenfüllung, Blutdruck, Dyspnoe
- Ultraschall (Aszites, Pleuraerguss)
- über die ersten Monate tägliche Kontrolle des Morgenharns mit Albustix
- Hb und Hkt zur Kontrolle der Thromboembolieneigung

Verlauf und Prognose

- Das nephrotische Syndrom bei Kindern ist zu 85% bei Initialdiagnose steroidsensibel, die Prognose ist auch nach mehreren Rezidiven gut.
- Patienten mit steroidresistentem NS können terminal niereninsuffizient werden. Das gilt insbesondere für genetische Formen.
- Das kongenitale NS führt meistens in die terminale Niereninsuffizienz.

Literatur

Quellenangaben

- [1] Gesellschaft für Pädiatrische Nephrologie. AWMF Leitlinie (S2e): Idiopathisches Nephrotisches Syndrom im Kindesalter: Diagnostik und Therapie. Im Internet:

www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/166–001k_S2e_Idiopathisches_Nephrotisches_Syndrom_Kinderalter_2020–09.pdf; Stand: 25.04.2023

- [2] Schärer K, Mehls O. Pädiatrische Nephrologie. Heidelberg: Springer; 2002

Wichtige Internetadressen

- https://gpn.de

Seltene Glomerulonephritiden

Anja K. Büscher

Steckbrief

Glomerulonephritiden (GN) gehören zu den seltenen Nierenerkrankungen und sind ätiologisch heterogen. Unterschieden werden primäre von sekundären GN. Pathophysiologisch führt eine Entzündungsreaktion vornehmlich der Glomeruli zu einer Fibrosierung des Nierengewebes. Klinische Symptome beinhalten häufig eine Hämaturie, Proteinurie, arterielle Hypertonie und eine akute bzw. chronische Nierenfunktionseinschränkung. Glomerulonephritiden sind ursächlich für ca. 20–25% aller Patienten mit dialysepflichtigem Nierenversagen. Betroffen sind hauptsächlich Jugendliche und junge Erwachsene. Glomerulonephritiden treten isoliert, aber auch im Rahmen von Systemerkrankungen (z.B. Lupusnephritis) auf. In diesem Fall können extrarenale Symptome ggf. die Diagnosestellung erleichtern.

Aktuelles

- s. angemeldetes AWMF-Leitlinienvorhaben „Diagnose und Therapie von Glomerulonephritiden“ (Registernummer 090–003) unter: www.awmf.org/leitlinien/detail/anmeldung/1/ll/090–003.html

Synonyme

- Glomerulonephritis
- Entzündung der Nierenkörperchen

Keywords

- IgA-Glomerulopathie (IgA-GN)
- Immunkomplex-GN/C3-Glomerulopathie
- membranöse GN
- Anti-Basalmembran-GN (Anti-GBM-GN)
- postinfektiöse Glomerulonephritis
- Proteinurie
- Hämaturie
- akute/chronische Niereninsuffizienz
- arterielle Hypertonie

Definition

Die Glomerulonephritis ist eine immunologisch bedingte Entzündung der Glomeruli mit konsekutiver Fibrose, die in einer chronischen Niereninsuffizienz münden kann.

Epidemiologie

Häufigkeit

- selten
- Unterschiede der Prävalenz in Abhängigkeit von Grunderkrankung, Geschlecht, Alter und ethnischem Hintergrund, z.B.: adulte Patienten:
    - Anti-GBM-GN (antiglomeruläre Basalmembran-Glomerulonephritis): 0,5–1:1000000

    - C3-GN/Immunkomplex-GN: 1–5:1000000
    - IgA-GN: 25:1000000 (in asiatischen Ländern bis 40% aller GN, in Europa 10–20% der GN, Prävalenz in Afrika bis 5%)
- Kinder:
    - postinfektiöse Glomerulonephritis am häufigsten (nach 10–20% aller Streptokokkeninfektionen (häufig subklinisch)
    - juveniler systemischer Lupus erythematodes (SLE): 3–8:100000 (davon 50–75% Lupusnephritis)

Altersgipfel

- in Abhängigkeit von der Grunderkrankung, z.B.:
    - postinfektiöse GN 3–10 Jahre
    - Lupusnephritis oder IgA-GN 2.–3. Lebensdekade
    - membranöse GN >30 Jahre (sehr selten im Kindesalter)

Geschlechtsverteilung

- in Abhängigkeit von Grunderkrankung, z.B.:
    - SLE: m:w = 1:3–4
    - membranöse GN und IgA-GN: m:w = 2–3:1
    - Anti-GBM-GN: m:w = 7:1

Prädisponierende Faktoren

- genetische Prädisposition (z.B. HLA-Merkmale [HLA = humanes Leukozytenantigen], Glykosylierungsdefekte, Mutationen von Komplementfaktoren/-rezeptoren)
- Infektionen
- Geschlecht (hormonelle Faktoren)
- Alter
- regionale Unterschiede
- Medikamente (z.B. D-Penicillamin)

Ätiologie und Pathogenese

- primäre Formen:
    - IgA-GN
    - Autoantikörper(AK)-vermittelt (Phospholipase-A2-Rezeptor [membranöse GN], glomeruläre Basalmembranen [Anti-GBMGN])
    - komplementvermittelte C3-Glomerulopathie (C3-GN und Dense deposit disease [DDD]), Immunkomplex-GN
- sekundäre Formen:
    - Infektionen, z.B. durch Streptokokken (postinfektiöse GN)
    - Autoimmunerkrankungen (z.B. SLE, Granulomatose mit Polyangiitis, Goodpasture-Syndrom)
    - Medikamente (z.B. Gold, D-Penicillamin)

Klassifikation und Risikostratifizierung

- Die rapid-progressive GN (RPGN, nekrotisierende extra-/intrakapillär proliferative GN mit diffuser Halbmondbildung) beschreibt einen besonders schweren klinischen Verlauf einer GN unabhängig von der Genese.
- Manche GN (z.B. postinfektiöse GN) können subklinisch verlaufen.

Symptomatik

- nephritisches Syndrom: Hämaturie, Proteinurie, arterieller Hypertonus, akute/chronische

Niereninsuffizienz

- nephrotisches Syndrom: „große“ Proteinurie (>1g/m^2 KOF [Körperoberfläche]/Tag), Hypalbuminämie (< 2,5g/dl), Ödeme, extrarenale Symptome (in Abhängigkeit von der Grunderkrankung)

Diagnostik

Diagnostisches Vorgehen

- Anamnese
- körperliche Untersuchung
- Labor
- Duplexsonografie des Abdomens
- Nierenbiopsie inkl. histologischer Untersuchung
- genetische Diagnostik

Anamnese

- Infektionen (z.B. Respirationstrakt, Haut) aktuell und in der Vorgeschichte
- Vorerkrankungen
- Medikamente
- Makrohämaturie, periphere Ödeme
- extrarenale Symptome (Haut, Lunge, muskuloskelettales System)
- Familienanamnese

Körperliche Untersuchung

- Haut (Exanthem, Schmetterlingserythem, Ödeme)
- Respirationstrakt (Tonsillitis, Pneumonie)
- Abdomen: Nierenlagerklopfschmerz, Hepatosplenomegalie

Labor

- Blutdiagnostik: Blutbild, Retentionsparameter, Elektrolyte (inkl. Kalzium und Phosphat), Gesamteiweiß, Albumin, CrP (C-reaktives Protein), GOT (Glutamat-Oxalacetat-Transaminase), GPT (Glutamat-Pyruvat-Transaminase), LDH (Laktatdehydrogenase), Blutgasanalyse
- Immunologie: antinukleäre AK (ANA), antineutrophile zytoplasmatische AK (ANCA), antiglomeruläre Basalmembran-AK, Anti-dsDNA-AK, Antistreptolysin-Titer, Anti-DNAse-B-AK, Immunglobuline (IgA, IgG)
- Komplementdiagnostik (z.B. CH50 [CH = hemolytic complement, komplementvermittelte Hämolyse], C3, C4, C3-Nephritisfaktor)
- Urindiagnostik (Spontanurin): Status, Erythrozytenmorphologie, Eiweiß/Kreatinin-Ratio, Albumin/Kreatinin-Ratio, Einzelproteinanalyse

Bildgebende Diagnostik

Sonografie

- Duplexsonografie des Abdomens:
  - Nieren: Volumen, Echogenität, kortikomedulläre Differenzierung, Perfusion;
  - Aszites, Pleura-/Perikarderguss, Größe, Echogenität der anderen parenchymatösen Organe

Histologie, Zytologie und klinische Pathologie

Nierenhistologie

- sonografisch gesteuerte Nierenbiopsie
- Immunhistochemie

- Elektronenmikroskopie

Molekulargenetische Diagnostik

- Mutationsanalyse z.B. bei komplementvermittelter Genese CFHR1–5 (CFHR = complement factor H-related proteins), CFH, CFI, C3, CD46

Differenzialdiagnosen

- s. Tab. 204.1

Tab. 204.1 Differenzialdiagnosen der seltenen Glomerulonephritiden.

Differenzialdiagnose (absteigend sortiert nach klinischer Relevanz)	Häufigkeit der Differenzialdiagnose im Hinblick auf das Krankheitsbild (häufig, gelegentlich, selten)	wesentliche diagnostisch richtungsweisende Anamnese, Untersuchung und/ oder Befunde	Sicherung der Diagnose
idiopathisches nephrotisches Syndrom	häufig	häufig infektassoziiert, Kleinkindalter, nephrotisches Syndrom, periphere Ödeme	ggf. Nierenbiopsie
hereditäre Nephropathien, z.B. Alport-Syndrom	gelegentlich	positive Familienanamnese, ggf. extrarenale Symptome (z.B. Innenohrschwerhörigkeit)	Nierenbiopsie, genetische Diagnostik
hämolytisch-urämisches Syndrom	selten	ggf. Diarrhö (EHEC-Nachweis), hämolytische Anämie, Fragmentozyten, Thrombopenie, LDH ↑, bei atypischer Form Komplementverbrauch	ggf. Nierenbiopsie, Doppler-Sonografie, Blutausstrich, ggf. Komplementdiagnostik

Therapie

Therapeutisches Vorgehen

- s. Kap. Allgemeine Maßnahmen, Kap. Pharmakotherapie, Kap. Interventionelle Therapie
- s. KDGIO Guidelines [1]

Allgemeine Maßnahmen

- Messung von Gewicht, Blutdruck
- Ein-/Ausfuhrkontrolle, ggf. Flüssigkeitsbilanzierung/-restriktion

Pharmakotherapie

- supportiv:
  - Ziel: Reduktion der Proteinurie und der Progression der Niereninsuffizienz, Blutdruckeinstellung
  - antihypertensive Therapie: Furosemid, ACE-Inhibitoren (ACE = Angiotensin-Converting-Enzym) ± AT-Rezeptorblocker (antiproteinurisch/nephroprotektiv, Cave: Nierenfunktionseinschränkung; AT = Angiotensin)
- ggf. Immunsuppression: Einsatz bzw. Dauer in Abhängigkeit von Krankheitsaktivität und Therapieansprechen; Einsatz von Cyclophosphamid bei Kindern zurückhaltend u.a. da Gonadentoxizität und kanzerogenes Potenzial; aufgrund geringer Fallzahlen (insbesondere im Kindesalter) oft geringe Evidenz; Therapie z.T. individuell gemäß Ansprechen, Nebenwirkungen
  - IgA-GN: ggf. Steroid(boli)
  - Lupusnephritis: Steroid(boli), Mycophenolat-Mofetil (MMF), Cyclosporin A (CSA), AK-Reduktion mit Anti-IL2-Rezeptor-AK (Rituximab), ggf. Azathioprin oder Cyclophosphamid
  - ANCA-assoziierte GN: Rituximab + Steroid(boli), ggf. Plasmapherese (initial), (Dauer-)Therapie mit Rituximab, Low-Dose-Steroiden
  - membranöse GN: Steroide/Calcineurin-Inhibitoren (CNI) initial bzw. i.F. des

Ansprechens ggf. CNI/MMF als Dauertherapie über mind. 12 Monate, ggf. Induktion mit Rituximab (Cyclophosphamid)

- membranoproliferative GN:
  - C3-GN: initial Plasmapherese/Eculizumab (Kontrolle Komplementsystem), bei Nachweis C3NeF-AK ggf. Rituximab, MMF, ggf. Steroide (DDD [„dense-deposit disease"]: geringes Ansprechen auf Steroid/MMF), in Studien auch komplementinhibierende Therapien
  - Immunkomplex-GN: Steroide, Rituximab, CNI
- postinfektiöse GN: bei schwerem Verlauf Rituximab, ggf. Steroid(boli), Dauertherapie mit MMF, CSA
- Anti-GBM-GN: Steroid(boli), Plasmapherese, CNI, MMF (Cyclophosphamid), ggf. Dauerimmunsuppression (insbesondere bei gleichzeitigem Nachweis von ANCA)

Interventionelle Therapie

Hämodialyse/Hämofiltration

- Im Fall einer durch die GN verursachten akuten/chronischen Niereninsuffizienz ggf. Hämodialyse

Plasmaseparation/Immunadsorption

- Im Fall einer Autoantikörper-vermittelten Erkrankung ggf. (insbesondere initial) Plasmaseparation oder Immunadsorption zur schnellen Reduktion der AK erforderlich

Nachsorge

- regelmäßige Kontrollen in einer Ambulanz für pädiatrische Nephrologie
- Blut: Retentionsparameter, ggf. spezifische Auto-AK, Komplementfaktoren, ggf. Spiegel Immunsuppressiva
- Urin: Vorliegen/Ausmaß Proteinurie, Hämaturie
- klinische Untersuchung: periphere Ödeme, Blutdruck
- Sonografie Niere

Verlauf und Prognose

- Abhängig von der Grunderkrankung, z.B. IgA-GN: 15–20% Spontanremission, 15–30% chronische Niereninsuffizienz, 50% langsam fortschreitend über 20–25 Jahre

Literatur

Quellenangaben

- [1] Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerular Diseases Work Group. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. Kidney Int 2021; 100(4S): S1-S276

Literatur zur weiteren Vertiefung

- [1] Chung SA, Langford CA, Maz M et al. 2021 American College of Rheumatology/ Vasculitis Foundation Guideline for the Management of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis. Arthritis Rheumatol 2021; 73: 1366–1383
- [2] Levy DM, Kamphuis S. Systemic lupus erythematosus in children and adolescents. Pediatr Clin North Am 2012; 59: 345–364
- [3] Pozzi C, Andrulli S, Del Vecchio L et al. Corticosteroid effectiveness in IgA nephropathy: long-term results of a randomized, controlled trial. J Am Soc Nephrol 2004; 15: 157–163
- [4] Rauen T, Eitner F, Fitzner C et al. Intensive Supportive Care plus Immunosuppression in IgA Nephropathy. N Engl Med 2015; 373: 2225–2236
- [5] Riedl M, Thorner P, Licht C. C3 Glomerulopathy. Pediatr Nephrol 2017; 32: 43–57
- [6] Rovin BH, Adler SG, Barratt J et al. Executive summary of the KDIGO 2021 Guideline for the Management of Glomerular Diseases. Kidney Int 2021; 100: 753–779

- [7] Weber LT, Pohl M, Büscher A et al. Glomeruläre Erkrankungen. In: Dötsch J, Weber LT, Hrsg. Nierenerkrankungen im Kindes- und Jugendalter. Berlin: Springer; 2017: 69–123

Wichtige Internetadressen

- www.lupus-selbsthilfe.de; Stand: 21.9.2023

Interstitielle Nephritis

Metin Cetiner

Steckbrief

Die interstitielle Nephritis ist eine akute immunvermittelte Entzündung des Interstitiums und des angrenzenden Tubulusapparats im Nierengewebe, die häufig eine Störung der Tubulusfunktion verursacht und sekundär auch die glomeruläre Filtrationsrate beeinträchtigen kann. Ätiologisch gibt es unterschiedliche Ursachen (toxisch, infektiös, sekundär), die klinischen Symptome sind häufig unspezifisch und inkomplett. Sonografisch zeigen sich bei interstitiellem Ödem große echoreichere Nieren. In ausgeprägteren Fällen ist die Nierenbiopsie zur Diagnosestellung notwendig und eine frühe Kortikosteroidtherapie zur Therapie und Prophylaxe von chronischen Schäden und Verläufen indiziert [1], [2], [3], [4].

Synonyme

- tubulointerstitielle Nephritis
- akute interstitielle Nephritis

Keywords

- tubulointerstitielle Nephritis
- akute interstitielle Nephritis
- TINU-Syndrom
- akutes Nierenversagen

Definition

Die interstitielle Nephritis umfasst eine akute immunvermittelte Infiltration des renalen Interstitiums durch Entzündungszellen, die eine akute Nierenschädigung hervorrufen, teilweise auch mit Einschränkung der Nierenfunktion bis hin zur Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie und selten in chronischer Form.

Epidemiologie

Häufigkeit

- Die Inzidenz ist unklar und aufgrund fehlender Diagnosesicherung der Nierenbiopsie unterschätzt.
- 1–7% der Nierenbiopsien bei Kindern

Altersgipfel

- im Kindesalter seltener als im Erwachsenenalter
- Ausnahme TINU-Syndrom (tubulointerstitielle Nephritis- und Uveitis-Syndrom): mittleres Alter 15 Jahre

Geschlechtsverteilung

- w:m = 1:1
- Ausnahme TINU-Syndrom: w:m = 3:1

Prädisponierende Faktoren

- immunsuppressive Therapie
- Z.n. Nierentransplantation

Ätiologie und Pathogenese

Auslöser

- s. auch Tab. 205.1
- medikamentenassoziiert (67%; unabhängig von Dosis und Dauer der Medikation, oft 1–3 Wochen nach Exposition)
- infektionsassoziiert (5–10%; reaktiv immunvermittelt oder direkt invasiv)
- sekundär (10–15%)
- idiopathisch (5–10%)

Pathogenese

- T-Zell-assoziierte zelluläre Immunreaktion gegen Tubuluszellen (aktiviert durch Fremdantigene)
- folgend sekundäre Zellschädigung und mögliche chronische interstitielle Fibrosierung und Tubulusatrophie
- sekundäre Reduktion der glomerulären Filtrationsrate, ggf. chronische Reduktion funktionsfähiger Nephrone mit folgende Hyperfiltration und Schädigung verbliebener Nephrone
- kein Antikörpernachweis (außer Systemerkrankungen)

Tab. 205.1 Ätiologie der interstitiellen Nephritis.

medikamentenassoziiert	infektionsassoziiert	immunologisch
Antibiotika: β-Lactam (Penicilline, Cephalosporine, Carbapenem), Sulfonamide, Makrolide, Aminoglykoside, Tetrazykline, Nitrofurantoin, Clotrimazol, Vancomycin, Ciprofloxacin, Tuberkulostatika **nicht steroidale Antiphlogistika:** Ibuprofen, Metamizol, Naproxen, Diclofenac, Aspirin **Andere:** Diuretika (u.a. Furosemid, Hydrochlorothiazid) Protonenpumpenhemmer (u.a. Omeprazol) Betablocker (u.a. Propanolol) ACE-Hemmer (u.a. Captopril) Allopurinol Azathioprin Antiepileptika	**viral:** CMV, Hepatitis A-E, HIV, EBV, Herpes, Hanta, Polyoma **bakteriell:** Salmonellen, Streptokokken, E. coli, Enterococcus, Yersinien, Brucella, Leptospiren, Mykoplasmen **fungal:** Candida, Aspergillus, Histoplasma **parasitär:** Leishmania, Toxoplasma, Plasmodium, Schistosoma	**Immunkomplex:** systemischer Lupus erythematodes (SLE), Sjögren **T-Zell-assoziiert:** TINU-Syndrom, Abstoßung (NTx). Sarkoidose **Sonstige:** IgG4-assoziiert Multiorganerkrankung Anti-TBM-Disease chronisch-entzündliche Darmerkrankung (Morbus Crohn)

ACE = Angiotensin-Converting-Enzym, Anti-TBM = antitubular basement membrane, CMV = Zytomegalievirus, EBV = Epstein-Barr-Virus, HIV = humanes Immundefizienzvirus, NTx = Nierentransplantation.

Sonderfälle

TINU-Syndrom

- interstitielle Nephritis und Uveitis (<2% aller Uveitis-Fälle)
- Uveitis: meist anterior
- meist Beginn nach interstitieller Nephritis
- keine Korrelation der Schwere zwischen Nephritis und Uveitis
- hohes Rezidivrisiko

IgG4-assoziiert

- ggf. auch andere Organe (u.a. Pankreas, Leber, Schilddrüse) betroffen

Symptomatik

- unspezifische Symptome:
  - Abgeschlagenheit, Fieber, Gewichtsverlust, Exanthem,
  - Schmerzen Flanke (Kapselspannung)/Gelenke/Kopf/Muskel
- bei Nierenfunktionseinschränkung:
  - Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen

    - ggf. Oligurie
- bei Uveitis:
    - 50% ohne okuläre Symptome
    - ansonsten Photophobie, Augenschmerzen, Lidödem, Sehverlust

Diagnostik

Diagnostisches Vorgehen

- Aufgrund der unspezifischen Symptomatik ist das diagnostische Vorgehen entscheidend zur Bestätigung oder zum Ausschluss der Diagnose.

Anamnese

- Medikamenteneinnahme
- Infektionsgeschehen in den letzten Wochen
- Vorerkrankungen
- unspezifische Symptome
- Auffälligkeiten am Auge (Cave: TINU-Syndrom!)

Körperliche Untersuchung

- ggf. Klopfschmerzen über dem Nierenlager
- ansonsten keine spezifischen Auffälligkeiten bei der körperlichen Untersuchung

Labor

- Blut:
    - Anstieg Retentionsparameter (Kreatinin, Harnstoff)
    - metabolische Azidose, Elektrolytverschiebung
    - Autoimmundiagnostik + Komplementsystem + IgG-Subklassen (Ausschluss Auffälligkeiten)
- Urin:
    - tubuläre Funktionsstörung
    - tubuläre Proteinurie, insbesondere α_1- und β_2-Mikroglobulin
    - Glukosurie, Hyperphosphaturie, Hyperurikosurie, Aminoazidurie
    - Leukozyturie
    - steril, insbesondere Eosinophilurie

Mikrobiologie

- s. Tab. 205.1

Bildgebende Diagnostik

Sonografie

- Die Sonografie der Nieren und ableitende Harnwege ist als alleinige bildgebende Diagnostik fast immer ausreichend und zeigt Auffälligkeiten, wie sie auch bei einem akuten Nierenversagen und einer akuten Glomerulonephritis gesehen werden.
- bei deutlichem interstitiellem Ödem:
    - Nierenvolumen vergrößert
    - Nierenechogenität erhöht bei erhaltener Rinden-Mark-Differenzierung

Instrumentelle Diagnostik

Spaltlampenuntersuchung (Ophthalmologie)

- Ausschluss oder Bestätigung Uveitis, insbesondere da 50% ohne okuläre Symptome bei Uveitis

Histologie, Zytologie und klinische Pathologie

Nierenbiopsie

- Indikation zur Nierenbiopsie:
  - Einschränkung der GFR
  - fehlende Besserung trotz Stopp des Auslösers

Histologische Nierendiagnostik

- dichte lymphozytäre Infiltration im Interstitium (CD4-positive Lymphozyten [CD = cluster of differentiation], Plasmazellen, Makrophagen)
- interstitielles Ödem
- ggf. eosinophile Granulozyten (häufig bei medikamentöser/infektiöser Genese, selten bei nicht steroidalen Antiphlogistika)
- ggf. IgG4-positive Plasmazellen (IgG4-aasoziierte interstitielle Nephritis)
- ggf. Granulome (Tuberkulose, Sarkoidose, Pilzinfektionen, Morbus Crohn)
- ggf. Immun-/Komplementablagerungen an tubulärer Basalmembran (Systemerkrankung, Anti-TBM-Disease)
- ggf. chronische Veränderungen (Fibrose)

Differenzialdiagnosen

- s. Tab. 205.2

Tab. 205.2 Differenzialdiagnosen der interstitiellen Nephritis.

Differenzialdiagnose (absteigend sortiert nach klinischer Relevanz)	Häufigkeit der Differenzialdiagnose im Hinblick auf das Krankheitsbild (häufig, gelegentlich, selten)	wesentliche diagnostisch richtungsweisende Anamnese, Untersuchung und/ oder Befunde	Sicherung der Diagnose
akute Glomerulonephritis	häufig	nephritisches Syndrom Autoantikörper Komplementverbrauch	Blut- und Urindiagnostik Sonografie Nierenbiopsie
akutes Nierenversagen	häufig	prärenal (Volumenmangel, kardial), postrenal (Obstruktion durch Steine, Tumor, Pilz, Harntraktanomalien; neurogen), toxisch	Sonografie Echokardiografie Blut- und Urindiagnostik
Pyelonephritis	häufig	Fieber Urintrübung Flankenschmerzen	Urinstatus und -kultur Sonografie
Fanconi-Syndrom	gelegentlich	Polyurie Polydipsie Wachstumsretardierung	Blut- und Urindiagnostik

Therapie

Therapeutisches Vorgehen

- Das Therapiekonzept ist abhängig von der ätiologischen Ursache und der Schwere des klinischen Verlaufs.

Allgemeine Maßnahmen

- Stopp eines auslösenden Faktors:
  - Stopp möglicher Medikation
  - Therapie der Infektion/Grunderkrankung als Auslöser

Pharmakotherapie

- Datenlage:

- bisher empirisch, retrospektiv und Expertenmeinung-basiert
- prospektive, randomisierte und kontrollierte Studien fehlen
- Prednison:
  - Start, wenn keine Besserung nach Stopp auslösender Faktoren oder sofort bei Indikation zur Nierenbiopsie
  - 2mg/kg/d (max. 80mg/d) über 2–4 Wochen, dann Reduktion (max. 3 Monate)
  - ggf. initial Methylprednisolon-Bolusgaben 10mg/kg (max. 500mg als ED, max. 3–4×)
  - ggf. zusätzlich topische Kortikosteroidtherapie (bei Uveitis)
  - in Einzelfällen Mycophenolat-Mofetil (MMF)

Interventionelle Therapie

Nierenersatztherapie

- Indikation zur Nierenersatztherapie bei Anurie bzw. GFR (glomeruläre Filtrationsrate) <10ml/min
  - bevorzugt als Hämodialyse über temporären Shaldon-Katheter
  - im Kleinkindalter ggf. Peritonealdialyse über Tenckhoff-Katheter

Verlauf und Prognose

- Datenlage unzureichend, insbesondere im Langzeitverlauf
- häufig Normalisierung der tubulären Funktionsstörung nach Stopp des Auslösers
- Kortikosteroidtherapie verbessert Prognose
- gelegentlich chronischer Verlauf mit dauerhafter tubulärer Funktionsstörung und dauerhafter Einschränkung der glomerulären Filtrationsrate

Prävention

- Vermeidung von Auslösern zur Prophylaxe von Rezidivepisoden

Literatur

Quellenangaben

- [1] Dötsch J, Weber LT. Nierenerkrankungen im Kindes- und Jugendalter. Berlin Heidelberg: Springer; 2017: 126–129
- [2] Geary DF, Schaefer F, Hrsg. Comprehensive Pediatric Nephrology. München: Elsevier; 2008: 527–537
- [3] Joyce E, Glasner P, Ranganathan S et al. Tubulointerstitial nephritis: diagnosis, treatment, and monitoring. Pediatr Nephrol 2017; 32: 577–587
- [4] Kher KK, Schnaper HW, Greenbaum LA. Clinical Pediatric Nephrology. 3. Aufl. Florida, USA: CRC Press; 2017: 479–491

Arterielle Hypertonie

Lars Pape

Steckbrief

Der arterielle Hypertonus bei Kindern ist eine multifaktorielle Erkrankung, deren Ursachen altersabhängig sehr unterschiedlich sein können. Die häufigste Ursache bei Jugendlichen ist die Adipositas. Unterschieden werden primäre und sekundäre arterielle Hypertonie. Eine definitive Diagnose erfolgt bei kleinen Kindern durch multiple, standardisierte Einzelmessungen und ab dem Schulkindesalter durch eine 24-h-Blutdruckmessung. Die Diagnostik ist nach einem altersentsprechenden Stufenschema vorzunehmen. In der Regel wird die Therapie mit einem Antihypertensivum begonnen, das durch Kombinationspartner ergänzt werden kann. Die Therapiekontrolle erfolgt durch regelmäßige häusliche Blutdruckmessungen, jährliche 24-h-Blutdruckmessungen und den Ausschluss von Endorganschäden [4].

Synonyme

- arterielle Hypertension

Keywords

- automatic blood pressure management
- Endorganschäden
- Antihypertensiva

Definition

Als Hypertonie wird ein systolischer oder/und diastolischer Blutdruckwert über der 95. Perzentile der Altersnorm (s. Abb. 206.1) bezeichnet [3].

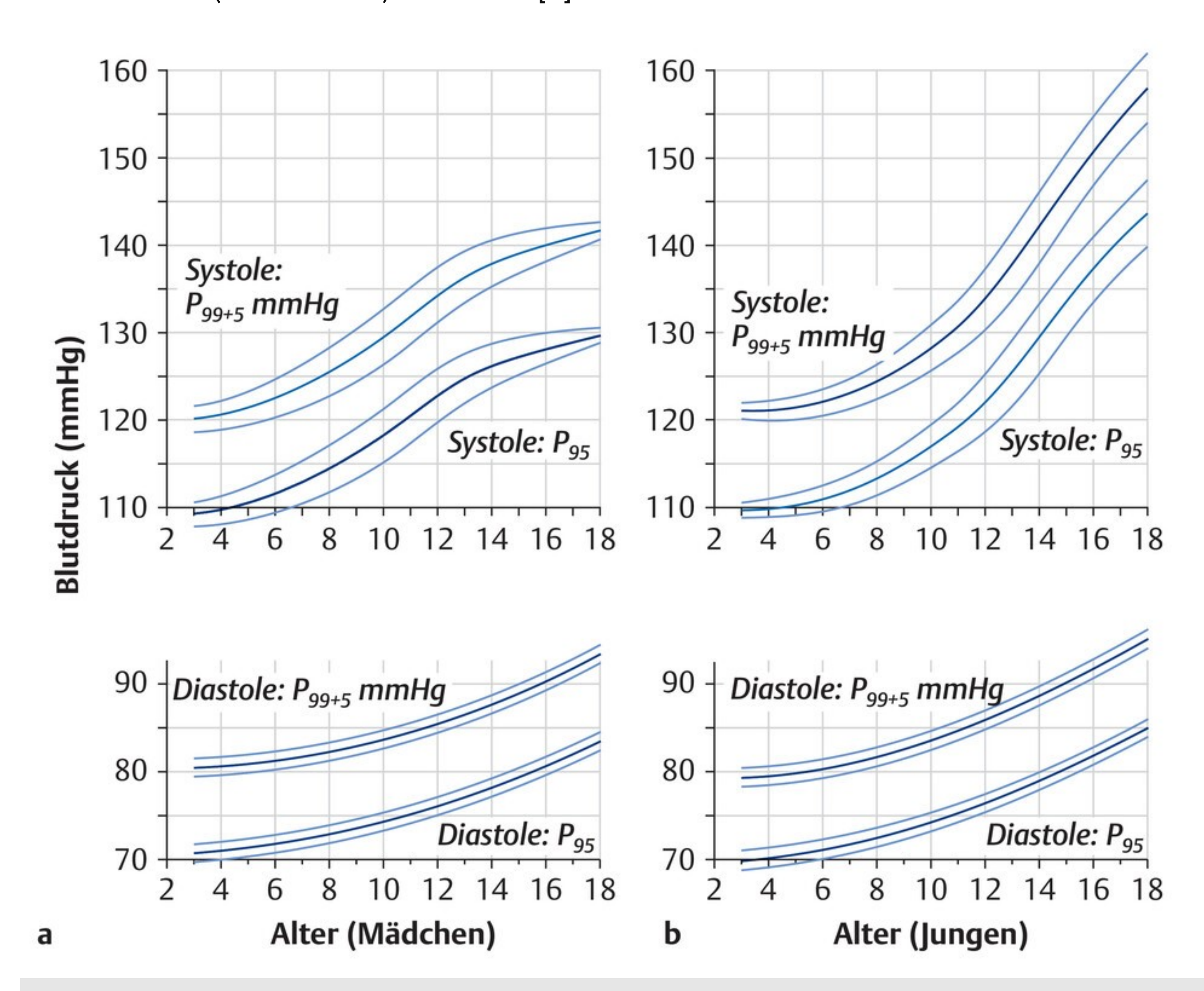


Abb. 206.1 Perzentilenkurven des Blutdrucks in Abhängigkeit vom Lebensalter.

[2].

Epidemiologie

Häufigkeit

- Kinder 2%
- Adoleszente 5–7%

Altersgipfel

- Jugendliche

Geschlechtsverteilung

- männlich : weiblich = 1:1

Prädisponierende Faktoren

- Adipositas
- familiäre arterielle Hypertonie
- Grunderkrankungen, die mit einer arteriellen Hypertonie assoziiert sind (z.B. Nierenerkrankungen)

Ätiologie und Pathogenese

- essenzielle Hypertonie:
  - ohne sonstige organische Ursache, häufig familiär
  - häufig durch Adipositas mitbedingt
- sekundäre Hypertonie:
  - Ursachen altersspezifisch verteilt
  - renovaskuläre und renoparenchymatöse Hypertonie (Arterienstenose, Nierenfehlbildungen, chronische Glomerulonephritis)
  - kardiale Hypertonie (Aortenisthmusstenose: RR Beine < RR Arme [RR = Riva-Rocci Blutdruck])
  - hormonelle Hypertonie (AGS [androgenitales Syndrom], Hyperthyreose u.a.)
  - katecholaminproduzierende Tumoren (Phäochromozytom, Neuroblastom)
  - zentrale Hypertonie (bei Hirndruck)

Symptomatik

- häufig symptomlos, evtl. Gedeihstörung, Unruhe, Blässe, Kopfschmerzen, Schwindel, Erbrechen, Nasenbluten, Sehstörung, Zeichen der Grundkrankheit
- hypertensive Krise:
  - plötzlicher Blutdruckanstieg (ohne eindeutig definierte Grenzwerte)
  - kann bei sonst hypertonen sowie normotonen Patienten auftreten
- hypertensiver Notfall:
  - kritischer Blutdruckanstieg mit zentralnervösen Symptomen (u.a. Kopfschmerzen, Sehstörungen, Bewusstseinsstörung, Krampfanfälle) und/oder kardialen Symptomen (z.B. Lungenödem)
  - erfordert immer eine intensivmedizinische Therapie
- Komplikationen:
  - Endorganschäden (linksventrikuläre Hypertrophie, Herzinsuffizienz, hypertensive Enzephalopathie, Retinaschädigung)
  - langfristige kardiovaskuläre Folgeerkrankungen (z.B. Arteriosklerose, koronare Herzerkrankung)

Diagnostik

Diagnostisches Vorgehen

- Anamnese
- körperliche Untersuchung
- Labor
- EKG: Fallweise Zeichen der Linksherzhypertrophie.
- bildgebende Diagnostik (nach Stufenschema):
  - Echokardiografie: Nachweis/Ausschluss einer Aortenisthmusstenose, linksventrikuläre Hyperthrophie?
  - Sonografie der Nieren und des Retroperitoneums, Doppler-Sonografie der Nierenarterien und -venen
  - MRT des Gehirns bei Enzephalopathie
  - evtl. Röntgen-Thorax: Hypertrophiezeichen? Rippenusuren?
  - evtl. Polysomnografie (bei Verdacht auf OSAS [obstruktives Schlafapnoesyndrom], z.B. bei Adipositas)
- je nach Befund weitere Abklärung einer Nierenerkrankung und anderer Grundkrankheiten

- Algorithmus zur Abklärung und Therapie einer arteriellen Hypertonie unter https://www.dgpk.org/wp-content/uploads/Arterielle_Hypertonie-LL-Dallapozza-nach_Konsentierung_final_11072022.pdf; Stand:18.8.2023

Anamnese

- Eigen-, Familien-, Ernährungs-, Lifestyle-, Schlafanamnese

Körperliche Untersuchung

- Stenosegeräusche? Femoralispulse?
- Körpergewicht und -größe, BMI
- Blutdruck:
  - wiederholt an beiden Armen und Beinen messen
  - beachten: Kind in Ruhe, geeichter RR-Apparat in Herzhöhe, Manschettenbreite deckt zwei Drittel des Oberarms
  - automatische 24-h-Blutdruckmessung
- Fundoskopie: Fundus hypertonicus (enggestellte Gefäße mit Blässe, Exsudate, Blutungen)?

Labor

- Blutbild
- Harnstatus
- Elektrolyte
- Nierenfunktionsdiagnostik
- Blutzucker
- ggf. Hormonbestimmungen (Kortikosteroide, Katecholamine, T3, T4, TSH)

Bildgebende Diagnostik

Sonografie

- Sonografie beider Nieren und Doppler der Nierenarterien sowie der Segmental-, Interlobär- und Arcuatagefäße und des venösen Abflusses der Niere; ggf. Nebennieren

Echokardiografie

- Aortenisthmusstenose und linksventrikuläre Hypertrophie?

Röntgen

- nur bei spezifischer Indikation

MRT

- ggf. zur zerebralen Bildgebung oder Tumorsuche

Instrumentelle Diagnostik

EKG

- Zeichen der linksventrikulären Hypertrophie

24-Stunden-Blutdruckmessung

- bei jedem Kind ungefähr ab dem Schulalter, wenn die Messung toleriert wird – zur Initialdiagnose und 1×/Jahr zur Therapiekontrolle

Differenzialdiagnosen

- keine Angaben möglich; arterielle Hypertonie hat keine wirklichen Differenzialdiagnosen

Therapie

Therapeutisches Vorgehen

- Abhängig von der Höhe der Blutdruckwerte erfolgt in der Regel primär eine Therapie mit allgemeinen Maßnahmen.
- Sollte diese nach 3–12 Monaten nicht erfolgreich sein, wird eine Pharmakotherapie angeschlossen.

Allgemeine Maßnahmen

- Lebensstiländerung
- salzarme Kost
- Sport
- Gewichtsreduktion
- Grundkrankheit behandeln (Intervention bei Nierenarterienstenose bzw. Aortenisthmusstenose)

Pharmakotherapie

- Indikationen zur medikamentösen Therapie [1]:
    - Hypertonie trotz Lebensstiländerung über 6 Monate
    - symptomatische Hypertonie
    - Nachweis von manifesten Endorganschäden
    - Vorhandensein eines Diabetes mellitus
    - sehr hohes kardiovaskuläres Risiko bei weiteren Risikofaktoren, z.B. bei metabolischem Syndrom
    - sekundäre Hypertonieformen
- Antihypertensiva im Kindesalter: Übersicht s. Tab. 206.1
- Monotherapie vs. Mehrfach-Kombinationstherapie:
    - Grundsätzlich ist eine pharmakologische Monotherapie zu bevorzugen, die adäquate Dosisfindung benötigt oft einige Zeit und regelmäßige Kontrollen.
    - Bei Patienten ohne Niereninsuffizienz sind Blutdruckwerte <90. Perzentile anzustreben.
    - Gelingt dies mit Monotherapie nicht, sind Mehrfachkombinationen notwendig.
    - Je nach Situation kann eine hochdosierte Monotherapie (bessere Adhärenz) oder niedrigdosierte Mehrfachtherapie (evtl. weniger Nebenwirkungen) von Vorteil sein.
- Therapie bei chronischer Nierensuffizienz: Ohne Proteinurie sollen Blutdruckwerte <70. Perzentile angestrebt werden, bei bestehender Proteinurie <50. Perzentile.
- hypertensive Krise:
    - Blutdruckwerte bei Kindern <7 Jahren >160/110mmHg, >7 Jahre >180/120mmHg, Jugendliche >200/120mmHg
    - Beachte: Der hier dargestellte Stufenplan ist EINE (nicht standardisierte) Möglichkeit der Behandlung; weitere Therapieoptionen finden sich in der AWMF-Leitlinie (AWMF = Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften) 023/040. Im Internet: https://www.dgpk.org/wp-content/uploads/Arterielle_Hypertonie-LL-Dallapozza-nach_Konsentierung_final_11072022.pdf; Stand: 18.8.2023
    - initial: Nifedipin 0,1–0,5mg/kg KG oral bzw. sublingual, bevorzugt als Tropfen, evtl. Wiederholung mit gleicher Dosis nach 15–30min; alternativ Nifedipin als Perfusor (0,2–0,5–1µg/kg KG/min); Titration nach RR
    - Intensivüberwachung, kontinuierliche, nicht invasive RR-Messung
    - Ziel: Blutdruck innerhalb einer Stunde um ca. 25% senken
    - bei fehlendem Erfolg mit Nifedipin (Stufenplan):
        - Urapidil 1–3mg/kg KG langsam i.v., dann 0,5–1mg/kg KG/h als Perfusor; Titration nach RR

- bei gleichzeitiger Tachykardie 2µg/kg KG Clonidin i.v., evtl. alle 30min wiederholen (Maximaldosis 6µg/kg KG)
- Dauerinfusion mit Nitroprussid-Natrium 0,5–10µg/kg KG/min; nach RR (Riva-Rocci) titrieren, Nebenwirkungen beachten (Therapie auf Intensivstation)
- bei Überwässerung oder drohendem Lungenödem 0,2–0,4mg/kg KG Furosemid i.v.
- genaue Überwachung, Nebenwirkungen beachten!

Tab. 206.1 Orale Antihypertensiva: Anwendungsempfehlungen für Kinder laut deutscher Fachinformation [1]. Weitere pädiatrische Dosierungen außerhalb der offiziellen Zulassung sind entsprechenden Büchern zu entnehmen.

Wirkstoff	Altersgruppe/ Gewichtsklasse	Einzeldosierung, Dosierungsintervall	maximale Tagesdosis
Captopril	0–12 Monate	0,15mg/kg; 3×tgl.	keine maximale Tagesdosis angegeben
	12 Monate bis 18 Jahre	0,3mg/kg; 3×tgl.	Dosis und Dosierungsintervall sollten individuell an das Ansprechen angepasst werden.
Enalapril	6–18 Jahre von 20–49kg	2,5mg; 1×tgl.	20mg
	6–18 Jahre, ab 50kg	5mg; 1×tgl.	40mg
Ramipril	6 mg/m²	1xtgl. oral	10mg
Lisinopril	6–16 Jahre und 20–<50kg	2,5 mg; 1×tgl.	
	6–16 Jahre und >50kg	5mg; 1×tgl.	40mg
Candesartan	6–18 Jahre und <50kg	4mg; 1×tgl.	8mg
	6–18 Jahre und >50kg	4mg; 1×tgl.	16mg
Losartan	6–16 Jahre und 20–50kg	0,7mg/kg KG; 1×tgl.	25–50mg
	6–16 Jahre und >50kg	50mg; 1×tgl.	100mg bzw. 1,4mg/kg KG
Valsartan	Kinder unter 6 Jahre	1mg/kg 1× tgl.	1 × 4mg/kg tgl.
	6–18 Jahre und <35kg	40mg; 1×tgl.	80mg
	6–18 Jahre und 35 bis <80kg	80mg; 1×tgl.	160mg
	6–18 Jahre und 80 bis 160kg	80mg; 1×tgl.	320mg
Amlodipin	6–17 Jahre	2,5mg; 1×tgl.	5mg
Metoprololsuccinat	ab 6 Jahre	0,95mg/kg; 1×tgl.	47,5mg
Furosemid	unbegrenzt	1–2mg/kg; 1×tgl.	40mg
Torasemid	ab 12 Jahre	2,5mg, 1×tgl.	5mg
Prazosin	12–18 Jahre	0,5mg; 2–3×tgl.	20mg
Clonidin	12–18 Jahre ab 50kg	75µg; 2–3×tgl.	900µg
Minoxidil	12 Monate bis 12 Jahre	0,1mg/kg; 1–2×tgl.	50mg
	12–18 Jahre	5 mg; 1–2×tgl.	100mg

Nachsorge

- Regelmäßige häusliche Blutdruckmessungen und Dokumentation der Werte (z.B. per App) sind notwendig.
- 1×/Jahr sollten eine Augenhintergrunduntersuchung und eine Echokardiografie durchgeführt werden.

Verlauf und Prognose

- Bei guter RR-Einstellung und regelmäßigen Kontrolluntersuchungen ist die Prognose sehr gut.
- Bei schlechter Einstellung kann es zu Endorganschäden kommen.
- Langfristig erhöht sich die Wahrscheinlichkeit für kardiovaskuläre Ereignisse (Herzinfarkt, Schlaganfall) und Netzhautschäden.

Prävention

- Die wichtigste Prävention des arteriellen Hypertonus ist eine ausgewogene Ernährung in Verbindung mit Sport, um so eine Adipositas zu verhindern, die die häufigste Ursache für die arterielle Hypertonie ist.

Literatur

Quellenangaben

- [1] Deutsche Gesellschaft für pädiatrische Kardiologie. S2k-Leitlinie Pädiatrische Kardiologie, Pädiatrische Nephrologie und Pädiatrie: Arterielle Hypertonie (2015). Im Internet: www.dgpk.org/fileadmin/user_upload/Leitlinien/LL_Arterielle_Hypertonie.pdf; Stand: 26.04.2023
- [2] Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Referenzperzentlie für anthropometrische Maßzahlen und Blutdruck aus der Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland (KiGGS), 2. erweiterte Aufl. © Robert-Koch-Institut nach: Pediatrics 2011; 127:e978–988, ©2011 AAP
- [3] Lurbe E, Agabiti-Rosei E, Cruickshank JK et al. 2016 European Society of Hypertension guidelines for the management of high blood pressure in children and adolescents. J Hypertens 2016; 34: 1887–1920
- [4] Robert-Koch-Institut. Blutdruck bei Kindern (16.01.2012). Im Internet: www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Themen/Chronische_Erkrankungen/Hypertonie/FP_blutdruck_kinder.html; Stand: 26.04.2023

Akute Niereninsuffizienz/akutes Nierenversagen

Martin Kreuzer

Steckbrief

Das akute Nierenversagen ist eine plötzlich einsetzende, potenziell reversible Schädigung der Nierenfunktion, die mit einem Abfall der glomerulären Filtrationsrate und Anstieg der Retentionsparameter einhergeht. Dabei können auch weitere Funktionen der Nieren betroffen sein. In den letzten 15 Jahren wurde der Begriff „Nierenversagen“ durch „Nierenschädigung“ („acute kidney injury“, AKI) abgelöst, um dem besseren Verständnis der Pathophysiologie gerecht zu werden [1]. Ursachen sind multifaktoriell und oft nicht primär renal bedingt. Die pathophysiologische Einteilung unterscheidet klassischerweise nach prärenalen, renalen und postrenalen Ursachen. Ein AKI kann zunächst asymptomatisch verlaufen und Symptome sind meist unspezifisch. Die Diagnose erfolgt über einen Anstieg der Retentionsparameter.

Synonyme

- akutes Nierenversagen
- akute Niereninsuffizienz
- acute kidney injury

Keywords

- akutes Nierenversagen
- Kreatinin
- Cystatin C

Definition

2007 lösten in der Kinderheilkunde die RIFLE-Kriterien (RIFLE = Risk, Injury, Failure, Loss, Endstage renal Disease, Tab. 207.1) die bisher über 30 verschiedenen Definitionen des Nierenversagens ab [1]. Es gibt noch eine Klassifikation der KDIGO, die für Kinder aber den Nachteil hat, teilweise absolute Zahlen zu verwenden. Den RIFLE-Kriterien liegen die estimierte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR [geschätzte glomeruläre Filtrationsrate]), die Urinausscheidung und die Dauer der Schädigung zugrunde. Ein akutes Nierenversagen (AKI) ist dabei definiert als akuter, potenziell reversibler Abfall der eGFR, der mit einer Reduktion der Urinproduktion einhergehen kann – aber nicht zwingend muss (z.B. beim polyurischen Nierenversagen). Dabei gelten für die

Urinausscheidung von Kindern jenseits der Neugeborenenperiode folgende Definitionen:

- Polyurie: Diurese >4ml/kg KG/h oder >1200ml/m² KOF/d
- Oligurie: Diurese <0,5ml/kg KG/h oder <300ml/m² KOF/d
- Anurie: Diurese <0,2ml/kg KG/h oder <100ml/m² KOF/d

Tab. 207.1 Die pädiatrischen RIFLE-Kriterien.

	eGFR	Urinausscheidung
„risk“	vermindert um 25%	<0,5ml/kg/h über 8h
„injury“	vermindert um 50%	<0,5ml/kg/h über 16h
„failure“	vermindert um 75% oder <35ml/min/1,73m²	<0,3ml/kg/h über 24h oder Anurie über 12h
„loss“	persistiert >4 Wochen	
„end-stage renal disease“	persistiert >3 Monate	

Epidemiologie

Häufigkeit

- Es gibt auch heute noch keine epidemiologischen Studien mit etablierter Definition zum AKI bei Kindern.
- Die meisten Studien beziehen sich auf hospitalisierte Kinder und reflektieren die Erfahrungen einzelner Zentren.
- Neuere Studien gehen von 0,1–1% aller hospitalisierten Kinder aus [2].
- Bei Kindern, die auf einer Intensivstation behandelt werden, liegt die Prävalenz bei 5–27% und bei der Gruppe, die beatmet sind und mindestens ein vasoaktives Medikament erhalten, steigt sie auf über 80% [3], [4].

Altersgipfel

- Es liegen keine Daten vor.

Geschlechtsverteilung

- Es liegen keine Daten vor.

Prädisponierende Faktoren

- Grunderkrankung, Vorschädigung der Nieren, nephrotoxische Medikamente
- neonatales Nierenversagen: Steroidtherapie der Mutter präpartal, niedriger APGAR (Appearance, Pulse, Grimace, Activity, Respiration), Intensivtherapie/Beatmung, Medikamente, Komplikationen

Ätiologie und Pathogenese

- Man unterscheidet ein prärenales, renales und postrenales Nierenversagen.
- Das renale Nierenversagen kann noch pathophysiologisch in glomerulär, tubulär, gemischt, vaskulär und interstitiell unterteilt werden (Beispiele in Tab. 207.2).
- Zur Differenzierung eines prärenalen von einem intrarenalen Nierenversagen eignet sich die Berechnung der fraktionellen Natriumexkretion (FENa).
- Patienten mit einem akuten prärenalen Nierenversagen weisen in der Regel eine FENa<0,5 auf: FENa = (UNa × SKrea)/(SNa × UKrea)
  (UNa = Urinnatrium, SNa = Serumnatrium, UKrea = Urinkreatinin, SKrea = Serumkreatinin)

Cave:

nicht steroidale Antiphlogistika (NSAR), in Kombination mit: Volumenmangel, ACE-Hemmer/AT-II-Antagonist (ACE = Angiotensin-Converting-Enzym, AT II = Angiotensin II), Herzinsuffizienz oder Leberinsuffizienz

ACE-Hemmer/AT-II-Antagonist, in Kombination mit Stenosen in Nierenarterien oder Volumenmangel

Aciclovir, bei intravenöser Gabe in Kombination mit Volumenmangel

Aminoglykoside; Risikofaktoren für AKI: Dosis und Therapiedauer, weibliches Geschlecht, Volumenmangel, Leberinsuffizienz

Vancomycin (Mechanismus unbekannt)

Röntgenkontrastmittel (Mechanismus unbekannt)

Traditionell Chinesische Medizin: Gallenblasen bestimmter Fische, Aristolochiasäuren in verschiedenen Kräutern und Pflanzen

Drogen (Heroin, Ecstasy, Kokain, LSD [Lysergsäurediethylamid]), Psychopharmaka (Haloperidol), Propofol: lösen durch Rhabdomyolyse AKI aus

Tab. 207.2 Lokalisation der Ursache eines akuten Nierenversagen und Beispiele.

Lokalisation		Beispiele
prärenal		akuter Flüssigkeitsverlust, z.B. im Rahmen einer Dehydratation Kreislaufschock Hypotonie kardiale Insuffizienz Sepsis Trauma medikamentöse Perfusionsverringerung, z. B. durch ACE-Inhibitoren
renal	glomerulär	Glomerulonephritis
	tubulär	akute Tubulusnekrose (Ischämie, Medikamente, Toxine)
	gemischt	hämolytisch-urämisches Syndrom (HUS) Rhabdomyolyse Hantaviren (hämorrhagisches Fieber mit Nierenbeteiligung)
	interstitiell	interstitielle Nephritis (Medikamente, idiopatisch)
	vaskulär	Nierenvenenthrombose Nierenarterienstenose (plus z.B. ACE-Hemmer)
postrenal		Obstruktion des Ausflusstraktes durch intra-/extraureterale Raumforderungen wie Steine, Koagel oder Tumoren

Symptomatik

- Ein AKI verläuft klinisch häufig asymptomatisch [4].
- Symptome sind – abgesehen von Oligo- oder Anurie – unspezifisch.
- Abgeschlagenheit, Leistungsknick, Konzentrationsstörungen, Unwohlsein
- Inappetenz, Übelkeit, Blässe
- Petechien, Hämatomneigung, Epistaxis
- Foetor uraemicus
- Krampfanfälle, Herzrhythmusstörungen, plötzlicher Tod (Hyperkaliämie)

Diagnostik

Diagnostisches Vorgehen

- Da Symptome und klinischer Untersuchungsbefund unspezifisch sein können, basiert die Diagnostik auf Laboruntersuchungen von Blut und Urin sowie Sonografie der Nieren.
- Konsiliaruntersuchung beim Augenarzt → Uveitis: tubulointerstitielle Nephritis und Uveitis (TINU)

Anamnese

- Neben der Familienanamnese sollten die o.g. Risikofaktoren sowie die o.g. Symptome erfragt werden.

Körperliche Untersuchung

- neben der allgemeinen pädiatrischen Untersuchung besonders zu beachten:

- Foetor uraemicus
- Ödeme/Anasarka
- Blutdruck (erhöht?) und Puls (erhöht: Perikarderguss?)
- Anämiezeichen (z.B. an den Konjunktiven)
- Petechien/Hämatome
- Blutungen im HNO-Bereich (Wegener-Granulomatose)
- Hämoptysen (Goodpasture-Syndrom)

Labor

- Basis für die Diagnose des AKI ist die aus den Retentionsparametern estimierte GFR.
- In einer großen Multicenterstudie war das Serumkreatinin allein in ⅔ der Fälle mit verminderter Urinausscheidung nicht aussagefähig für eine Nierenschädigung.
- Für die CKiD-Formel (CKiD = Chronic Kidney Disease) zur Bestimmung der eGFR werden Kreatinin, Harnstoff und Cystatin C benötigt.
- Weitere Diagnostik sollte nach Verdachtsdiagnose der Grunderkrankung erfolgen:
  - Sepsis: Differenzial-BB (Blutbild), CRP (C-reaktives Protein), IL-6 (Interleukin-6), Procalcitonin, Blutkulturen
  - HUS/TTP (thrombotisch-thrombozytopenische Purpura): BB, Fragmentozyten, LDH (Laktatdehydrogenase), C3, C4, Haptoglobin
  - hepatorenales Syndrom: Leberenzyme und -syntheseparameter, Ammoniak
  - Rhabdomyolyse: CK (Kreatinkinase), Myoglobin, K
  - Glomerulonephritis: Albumin, IgA, C3, C4, ANA (antinukleärer Antikörper), ANCA (antineutrophiler zytoplasmatischer Antikörper), Anti-dsDNA, Cardiolipin-AK, (bei Lungenbeteiligung: antiglomerulärer Basalmembran-Antikörper [Anti-GBM-AK]); Urin: Albumin, Kreatinin, Erythrozyten
  - Tubulusschaden: Urin: α_1-Mikroglobulin, Kreatinin, Glukose, Phosphatrückresorption, ggf. Aminosäuren; Blut & Urin: Na, K, Mg, Ca, Harnsäure

Mikrobiologie

Kulturen

- bei Sepsisverdacht

Serologie

- Zytomegalievirus (CMV), Epstein-Barr-Virus (EBV), Hepatitis, Herpes-simplex-Virus (HSV), humanes Immundefizienzvirus (HIV), Hanta, ggf. Polyoma

Bildgebende Diagnostik

Sonografie

- Nieren: Morphometrie, kortikomedulläre Differenzierung, Nephrokalzinose, Steine, erweitertes Nierenbecken, Harnleiter
- ableitende Harnwege: Aufstau, Konkrement, Megaureter
- Abdomen: Aszites, Leberumbau, Milzvergrößerung
- Pleura: Erguss

Echokardiografie

- Perikarderguss
- Myokardhypertrophie

Instrumentelle Diagnostik

EKG

- bei Hyperkaliämie

EEG

- bei Krampfanfall

Ureterozystoskopie

- bei postrenaler Obstruktion (Stein, Tumor etc.)

Histologie, Zytologie und klinische Pathologie

Nierenbiopsie

- im Zweifel immer

Differenzialdiagnosen

- s. Tab. 207.3

Tab. 207.3 Differenzialdiagnosen der akuten Niereninsuffizienz.

Differenzialdiagnose (absteigend sortiert nach klinischer Relevanz)	Häufigkeit der Differenzialdiagnose im Hinblick auf das Krankheitsbild (häufig, gelegentlich, selten)	wesentliche diagnostisch richtungsweisende Anamnese, Untersuchung und/ oder Befunde	Sicherung der Diagnose
chronische Niereninsuffizienz	3–18/1000000 Kinder	Hyperparathyreoidismus, Hypokalzämie, Anämie, Sonografie	Sonografie, ggf. molekularbiologisch

Therapie

Therapeutisches Vorgehen

- Die Therapie ist abhängig von der zugrunde liegenden Erkrankung und Ätiologie des AKI.
- Wenn möglich, sollte die Ursache behoben werden.

Konservative Therapie

- Ein-/Ausfuhrkontrolle
- ggf. Flüssigkeitsrestriktion
- ggf. Salzrestriktion
- ggf. kaliumarme und phosphatarme Diät

Pharmakotherapie

> **Cave:**
>
> Unterhalb einer eGFR von 40ml/min/1,73m² müssen viele Medikamentendosierungen an die Niereninsuffizienz angepasst werden. Manche Medikamente sind bei schlechter Nierenfunktion kontraindiziert.

Azidose

- orale Gabe von Natriumhydrogencarbonat-Lösung 8,4% (1ml=1mmol) oder Natriumhydrogencarbonat-Tabletten (500mg, 1000mg); alternativ: Natriumcitrat
- intravenöse Pufferung:
  - $NaHCO_3$ 8,4%, immer 1:1 mit Aqua verdünnt über 1h i.v. (peripher nur über gut liegenden venösen Zugang)
  - Berechnung: Base Excess × 0,3 × kg KG = mmol Hydrogencarbonat

Hyperurikämie

- v.a. bei Tumorlyse
- Rasburicase 0,2mg/kg KG/d in 1 ED

Hyperkaliämie

- Beenden der Kaliumzufuhr (Infusion, Ernährung)
- Natriumhydrogencarbonat 1–3mmol/kg KG über 30 min i.v. v.a. bei Hyperkaliämie in Verbindung mit metabolischer Azidose (Cave: nur verdünnt 1:1 mit Aqua; mögliche Verschlechterung einer Hypokalzämie; nicht bei diabetischer Ketoazidose)
- (forcierte) Diurese: (kaliumfreie Flüssigkeit plus) Furosemid mind. 1mg/kg KG i.v. (ggf. bis max. 10mg/kg/d als Perfusor) (Cave: Falls trotz Furosemid-Gabe und Flüssigkeit keine Urinproduktion erfolgt, keine weitere Steigerung der Furosemid-Therapie, sondern Dialysetherapie erwägen!)
- Kationenaustauscher Resonium A (natriumhaltig), Anti-Kalium (natriumhaltig), CPS-Pulver (kalziumhaltig, CPS = [Kalziumpolystyrolsulfonat]) 0,5–1g/kg KG p.o. oder rektal, Patiromer (Veltassa) (nur für Erwachsene zugelassen; dann 8,4g/d); Cave: nicht geeignet in lebensbedrohlichen Situationen, da Effekt nicht vor Ablauf von 3h zu erwarten ist!
- Inhalation mit Salbutamol (<25kg: 2,5mg, >25kg: 5mg, max. alle 2h)
- bei EKG-Veränderungen Kalziumglukonat 10% 0,25–0,5ml/kg KG i.v. über 10min (Myokardstabilisierung)
- Insulin/Glukose: 5IE Insulin/100ml 10%; diese Mischung so dosieren, dass 0,1–0,3IE/kg KG/h Insulin verabreicht werden (=2–6ml/kg KG/h)
- Hämodialyse/Hämo(dia)filtration/Peritonealdialyse

Hyperphosphatämie

- Obere Normwerte des Serumphosphats sind altersabhängig!
  - Neugeborene: bis 3,1mmol/l
  - bis 12 Monate: 2,8 mmol/l
  - 1–6 Jahre: 2mmol/l
  - ab 7 Jahre: 1,7 mmol/l
- Reduktion der Phosphatzufuhr (insb. phosphatarme Ernährung)
- Phosphatbinder zu den Mahlzeiten (→ Reduktion der enteralen Phosphatresorption)
- kalziumhaltige Phosphatbinder: Kalziumazetat oder Kalziumkarbonat p.o. (Startdosis <2J 250mg, 2–5J 500mg, 5–10J 750mg, >10J 1000mg ca. 3× täglich zu den Mahlzeiten, ggf. Dosissteigerung nach Bedarf); Cave: nicht geeignet bei Hyperkalzämie!
- Sevelamer (Renagel) p.o. (Startdosis ca. 800mg ca. 3× täglich zu den Mahlzeiten, ggf. Dosissteigerung nach Bedarf)
- Cave: Hypokalzämie durch Hyperphosphatämie möglich, hier Vorsicht mit Kalziumsubstitution wegen Risiko der Ausfällung und weiterer Nierenschädigung

Arterielle Hypertonie

- akut und vorübergehend: Nifedipin p.o., Dihydralazin i.v.
- Nifedipin 0,25mg/kg/Dosis p.o. (Wirkeintritt nach 20–30min)
- Urapidil 0,5–4mg/kg/h i.v. DTI (Wirkeintritt nach 1–5min)
- im Verlauf differenzierte Blutdruckeinstellung, z.B. mit Betablocker, Kalziumantagonist (ACE-Hemmer nach deutlicher Besserung der Nierenfunktion)

Überwässerung

- Diuretika:
  - Furosemid, Testdosis 2mg/kg KG i.v. als Bolus
  - wenn kein Urin kommt, erst einmal keine Diuretika, ansonsten Furosemid-Dauerinfusion bis max. 10mg/kg KG/d
  - ggf. Kombination mit weiteren Diuretika (im Setting einer Intensivstation)
- Hämodialyse/Hämo(dia)filtration/Peritonealdialyse

Hyperparathyreoidismus

- bei längerer Einschränkung der Nierenfunktion
- bei Parathormon >200pg/ml Substitution mit Calcitriol

Anämie

- Auch beim akuten Nierenversagen kann eine Anämie auftreten.
- Zur Substitution sind verschiedene Erythropoetin-Präparate erhältlich.

Interventionelle Therapie

Hämodialyse/Hämofiltration/Peritonealdialyse

- schwere therapieresistente Hyperkaliämie (K>6,5mmol/l)
- Oligurie/Anurie mit schwerer Überwässerung (>10–15% des Körpergewichts): Lungenödem, Perikarderguss
- Harnstoff >40mmol/l (Neugeborene 30mmol/l)
- schwere therapieresistente Hyperphosphatämie
- ausgeprägte, therapieresistente metabolische Azidose
- Multiorganversagen
- endogene (Ammoniak) oder exogene Toxine/Intoxikation

> **Cave:**
>
> Dialyse entfernt nicht nur harnpflichtige Substanzen, sondern auch nützliche wasserlösliche Vitamine und Spurenelemente sowie einige Medikamente. Ggf. sind Vitamine zu supplementieren und Medikamentengaben anzupassen.

Plasmaseparation

- ggf. erforderlich bei immunologisch vermittelter akuter Nierenschädigung

Thrombolyse/Thrombektomie

- bei Nierenvenen-/Cavathrombose als Ursache

Nachsorge

- Kinder, die eine akute Niereninsuffizienz durchgemacht haben, sind prädisponiert für die Entwicklung einer chronischen Niereninsuffizienz und weisen im Verlauf ihres Lebens eine höhere Mortalität auf als die gesunde Bevölkerung.
- Um frühe Anzeichen (Proteinurie, Verlust von eGFR) zu erkennen, sollte eine nephrologische Nachsorge in langen Abständen erfolgen.

Verlauf und Prognose

- Der Verlauf eines akuten Nierenversagens hängt von der zugrunde liegenden Ursache, der schnellen Diagnose und der Möglichkeit einer Therapie ab.
- Ibuprofen plus Dehydratation hat einen prognostisch sehr günstigen Verlauf, während ein Kind mit Intensivtherapie und/oder Multiorganversagen eine deutlich schlechtere Prognose hat.
- Die Mortalität eines akuten, dialysepflichtigen Nierenversagens bei pädiatrischen Intensivpatienten ohne weitere Organbeteiligung liegt bei knapp über 10% [4], [6].
- Ein Multiorganversagen hat eine deutlich höhere Akutmortalität.

Prävention

- Zur Prävention des akuten Nierenversagens sollte der Flüssigkeitshaushalt überwacht werden, Dehydratation und Hypotension sowie nephrotoxische Medikamente sollten vermieden werden.

- Eine prophylaktische Volumenexpansion zeigte sich positiv bei Hämolyse (Hämoglobinämie), Myolyse (Myoglobinämie), Tumorlysesyndrom, bei verschiedenen nephrotoxischen Medikamenten (Aminoglykoside, Amphotericin B, Aciclovir) und Röntgenkontrastmittel.
- Für folgende Medikamente ist eine Nephroprotektion nicht nachgewiesen, obwohl sie ihnen immer wieder nachgesagt wurde: Mannitol, Schleifendiuretika, Dopamin in „Nierendosis" und N-Acetylcystein (ACC).

Literatur

Quellenangaben

- [1] Akcan-Arikan A, Zappitelli M, Loftis LL et al. Modified RIFLE criteria in critically ill children with acute kidney injury. Kidney Int 2007; 71: 1028–1035
- [2] Andreoli SP. Acute kidney injury in children. Pediatr Nephrol 2009; 24: 253–263
- [3] Askenazi D. Evaluation and Management of Critically Ill Children with Acute Kidney Injury. Curr Opin Pediatr 2011; 23: 201–207
- [4] Kaddourah A, Basu RK, Bagshaw SM, Goldstein SL. Epidemiology of Acute Kidney Injury in Critically Ill Children and Young Adults. N Engl J Med 2017; 376: 11–20
- [5] Kamath N, Iyengar A, George N et al. Risk Factors and Rate of Progression of CKD in Children. Kidney Int Rep 2019; 4: 1472–1477
- [6] Kreuzer M, Ehrich JH, Pape L. Haemorrhagic complications in paediatric dialysis-dependent acute kidney injury: Incidence and impact on outcome. Nephrol Dial Transplant 2010; 25: 1140–1146

Chronische Niereninsuffizienz

Martin Kreuzer

Steckbrief

Eine chronische Niereninsuffizienz („chronic kidney disease", CKD) liegt vor, wenn Funktionen der Niere irreversibel länger als 3 Monate geschädigt sind. Die chronische Nierenerkrankung kann anhand der estimierten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) in 5 Stadien eingeteilt werden. Die häufigste Ursache im Kindesalter sind angeborenen Fehlbildungen der Nieren und/oder ableitenden Harnwege. Oft ist eine konservative nephrologische Behandlung unterhalb einer GFR von 60ml/min/1,73m² notwendig. Bei einer GFR <20ml/min/1,73m² können Kinder in Deutschland auf die Wartliste für ein Spenderorgan gesetzt werden. Unterhalb einer GFR von 15ml/min/1,73m² ist irgendwann eine Dialysetherapie unumgänglich.

Synonyme

- chronische Niereninsuffizienz
- chronischer Nierenschaden
- chronische Nierenerkrankung
- chronische Nierenkrankheit
- chronic kidney disease, CKD

Keywords

- chronic kidney disease
- CKD-Stadien
- GFR
- eGFR
- Dialyse
- KDIGO
- end-stage renal disease, ESRD

Definition

Die Diagnose einer pädiatrischen CKD basiert auf der Erfüllung eines der folgenden Kriterien [5]:

- GFR<60ml/min/1,73m² für mehr als 3 Monate mit Auswirkungen auf die Gesundheit, unabhängig davon, ob andere CKD-Marker vorhanden sind
- GFR>60 ml/min/1,73m², die aber von Anzeichen struktureller Schäden oder anderen Markern für Anomalien der Nierenfunktion begleitet wird (einschließlich Proteinurie, Albuminurie, Tubuluserkrankungen oder pathologische Anomalien, die histologisch oder durch eine Bildgebung erkannt werden); auch Patienten nach erfolgreicher Nierentransplantation

Epidemiologie

- Die meisten der verfügbaren epidemiologischen Daten stammen aus Registern für terminale Niereninsuffizienz („end-stage renal disease", ESRD) und Registern über Nierenersatzverfahren („renal replacement therapy", RRT).
- Informationen über die frühen Stadien der pädiatrischen CKD sind begrenzt.

Häufigkeit

- In Europa lag die Inzidenz bei Daten, die nach dem Jahr 2000 erhoben wurden, zwischen 8,7 und 11,9/1 Mio. Kinder („age-related population") [4].
- Für Nierenersatzverfahren lag die jährliche Inzidenz in Deutschland bei 6–8/1 Mio. Kinder [1] und damit leicht unter dem europäischen Durschnitt (von 9,5).
- In den USA lag sie bei 15,5, in Neuseeland bei 18 [4].

Altersgipfel

- In der NAPRTCS-Datenbank (NAPRTCS = North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies) lag der Altersgipfel bei 6–13 Jahren [6].
- In Spanien und Belgien lag das mittlere Alter bei Diagnosestellung bei 3,9 bzw. 3,0 Jahren [4].
- Viele der angeborenen Fehlbildungen der Nieren und/oder ableitenden Harnwege können bereits präpartal sonografisch erkannt werden.

Geschlechtsverteilung

- Männliche Kinder haben ein höheres Risiko, da angeborenen Fehlbildungen der Nieren und/oder ableitenden Harnwege bei ihnen häufiger vorkommen.
- Genaue Zahlen liegen nicht vor.

Prädisponierende Faktoren

- In Nordamerika ist die Häufigkeit bei Afroamerikanern 2–3× höher als bei weißen Kindern.
- In Australien und Neuseeland haben Kinder mit indigener ethnischer Zugehörigkeit (Aborigines und Maoris) ein höheres Risiko für bestimmte CKD-Arten. Die ESRD-Raten bei indigenen Bevölkerungsgruppen im Vergleich zu nicht indigenen Bevölkerungsgruppen sind unter 14 Jahren ähnlich, steigen danach jedoch deutlich an.
- Ein akutes Nierenversagen war mit einem deutlich erhöhten Risiko für eine GFR<60ml/min/1,73m² oder ESRD (Inzidenz pro Jahr 900/1 Mio. Kinder) in einer US-amerikanischen Studie verbunden [3].
- Eine Progression der CKD begünstigende Risikofaktoren sind Albuminurie, Hypalbuminämie, nicht oder schlecht eingestellter Bluthochdruck, männliches Geschlecht und Anämie [8]. In der ESCAPE-Studie zeigte sich, dass eine Einstellung des Blutdrucks unter die 50. Perzentile die Progression der CKD verzögert.

Ätiologie und Pathogenese

- Etwa 60% der Kinder mit CKD haben angeborenen Fehlbildungen der Nieren und/oder ableitenden Harnwege („congenital abnormalities of kidney and urinary tract", CAKUT).
- Die Diagnoseverteilung bei ESRD in Deutschland ist gut bekannt [1]:

- CAKUT 45%
- Glomerulonephritis und fokal segmentale Glomerulosklerose (FSGS) 16%
- Ziliopathien 10%
- hämolytisch-urämisches Syndrom 7%
- Stoffwechselerkrankungen 3%
- Systemerkrankungen 3%

- Eine erworbene oder angeborene Verminderung der Nephronzahl führt zu CKD. Ist eine kritische Nephronmasse unterschritten, kommt es zum Fortschreiten der CKD durch den weiteren Verlust der GFR unabhängig von der Grunderkrankung.
- Intraglomeruläre Hypertonie, glomeruläre Hypertrophie, Kalziumphosphatablagerungen und ein veränderter Prostanoidstoffwechsel tragen sekundär zur Progression der CKD bei.
- Histopathologisch ist sie durch eine sekundäre FSGS, interstitielle Fibrose, peritubuläre kapillare Rarifizierung und Entzündungszellen gekennzeichnet.

Klassifikation und Risikostratifizierung

- s. Abb. 208.1

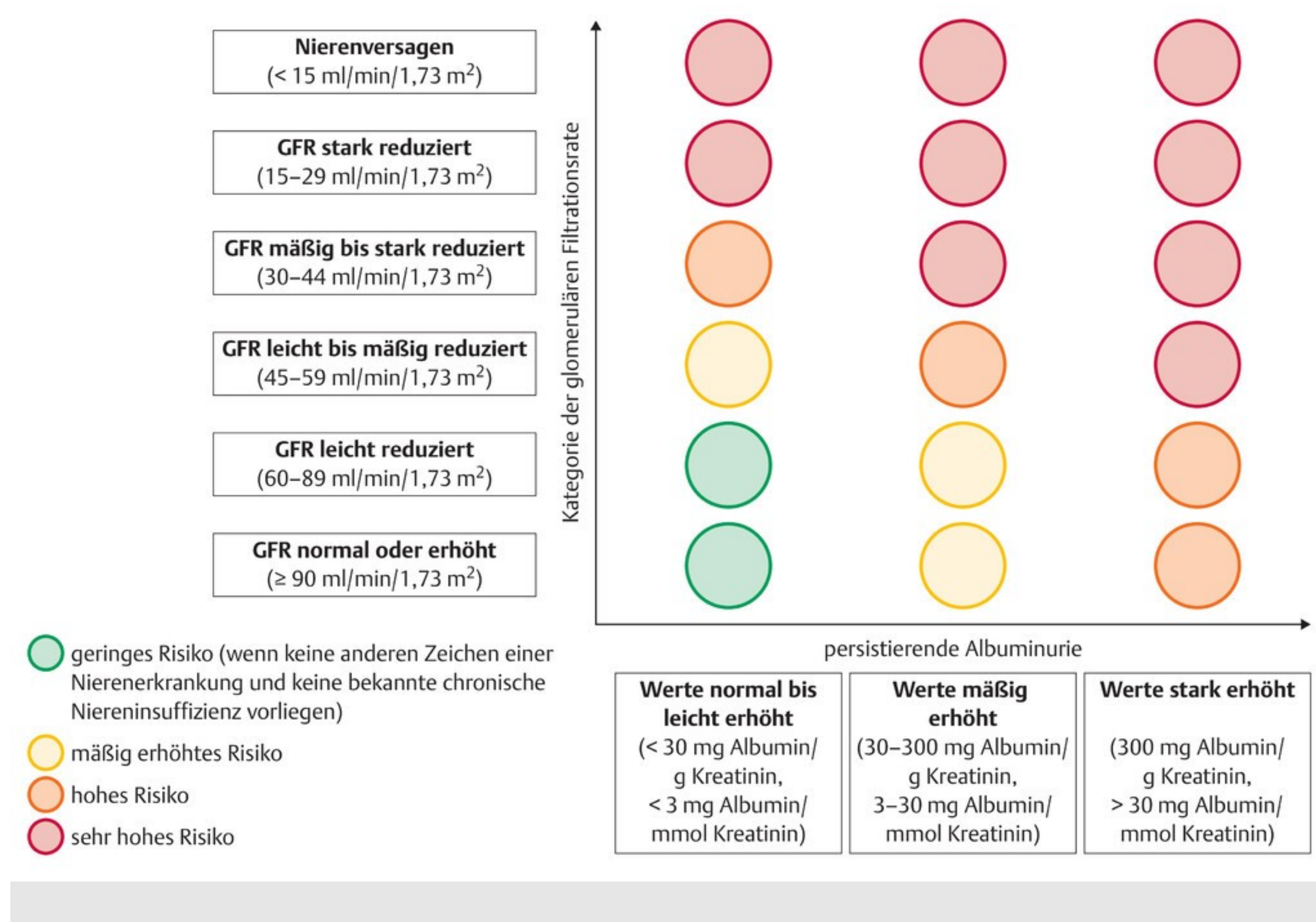


Abb. 208.1 Stadieneinteilung der CKD.

Stadieneinteilung und Risiko für Progression der CKD der KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) für Erwachsene, die ähnlich auch für Kinder verwendet werden kann [2].

(Quelle: Alscher M. Medikamentöse Therapie der Hypertonie – Wie ist der aktuelle Stand bei chronischer Nierenkrankheit? Dialyse aktuell 2019; 23: 124–127)

(Quelle: Alscher M. Medikamentöse Therapie der Hypertonie – Wie ist der aktuelle Stand bei chronischer Nierenkrankheit? Dialyse aktuell 2019; 23: 124–127)

Symptomatik

- Gerade in den leichteren Stadien können Symptome komplett fehlen und auch in den höheren CKD-Stadien nur unspezifisch ausgeprägt sein.
- bei Säuglingen: Trinkschwäche, vermehrtes Spucken, Gedeihstörung, Entwicklungsverzögerung
- renale Anämie: Blässe
- renale Azidose: Übelkeit und Erbrechen, Lethargie und Hyperpnoe
- Hyperkaliämie: oft asymptomatisch, bis Rhythmusstörungen auftreten; dann Unwohlsein, Bewusstseinsverlust
- renaler Kleinwuchs

- renale Knochenerkrankung: Rachitiszeichen
- Oligurie, Anurie, Ödeme, Anasarka
- Foetor uraemicus
- arterieller Hypertonus: Kopfschmerzen
- Proteinurie: Urin schäumt
- urämische Gastritis
- Perikarderguss: Tachykardie
- selten: Leistungsknick, Abgeschlagenheit, verminderte Belastbarkeit, vermehrte Müdigkeit, Hämatomneigung, Epistaxis

Diagnostik

Diagnostisches Vorgehen

- Die Diagnostik erfolgt im Wesentlichen durch Laborparameter und Berechnung der eGFR.

Anamnese

- Neben der Familienanamnese sollten die o.g. Risikofaktoren sowie die o.g. Symptome erfragt werden.

Körperliche Untersuchung

- neben der allgemeinen pädiatrischen Untersuchung besonders zu beachten:
    - Foetor uraemicus
    - Ödeme/Anasarka
    - Blutdruck (erhöht?) und Puls (erhöht: Perikarderguss?)
    - Anämiezeichen (z.B. an den Konjunktiven)
    - Petechien/Hämatome
    - Blutungen im HNO-Bereich (Wegener-Granulomatose)
    - Hämoptysen (Goodpasture-Syndrom)

Labor

- Differenzialblutbild mit Retikulozyten, ggf. mit Fragmentozyten
- klinische Chemie: Kreatinin, Harnstoff, Cystatin C, GOT (Glutamat-Oxalacetat-Transaminase), GPT (Glutamat-Pyruvat-Transaminase), gGT (γ-Glutamyltransferase), Bilirubin, LDH (Laktatdehydrogenase), CK (Kreatinkinase), Gesamtprotein, Albumin, AP (alkalische Phosphatase), PTH (Parathormon), 25-OH-Vitamin D_3, Na, K, Ca, Mg, Phosphat
- Blutgasanalyse (BGA)
- Urin: Albumin, α_1-Mikroglobulin, Kreatinin, Glukose, Phosphatrückresorption, ggf. Aminosäuren, Na, K, Mg, Ca, Harnsäure
- Glomerulonephritis: Albumin, IgA, C3, C4, ANA (antinukleärer Antikörper), ANCA (antineutrophiler zytoplasmatischer Antikörper), Anti-dsDNA, Cardiolipin-AK, (bei Lungenbeteiligung: antiglomerulärer Basalmembran-Antikörper [Anti-GBM-AK])

Bildgebende Diagnostik

Sonografie

- Nieren: Morphometrie, kortikomedulläre Differenzierung, Nephrokalzinose, Steine, erweitertes Nierenbecken, Harnleiter
- ableitende Harnwege: Aufstau, Konkrement, Megaureter
- Abdomen: Aszites, Leberumbau, Milzvergrößerung
- Pleura: Erguss

Echokardiografie

- Perikarderguss

- Myokardhypertrophie

Röntgen

- Röntgen der linken Hand: Rachitiszeichen, renale Osteopathie, Knochenalter
- Miktionszystouretrografie: bei Refluxverdacht

Szintigrafie

- bei Verdacht auf Urinabflussstörung

Angiografie

- bei Verdacht auf vaskuläre Stenosen oder Midaortic-Syndrom

Instrumentelle Diagnostik

EKG

- Hypertrophiezeichen
- Erregungsrückbildungsstörungen
- Rhythmusstörungen

EEG

- bei Krampfanfall

24-Stunden-Blutdruckmessung

- bei Verdacht auf arterielle Hypertonie

Ureterozystoskopie

- kann erforderlich sein

Uroflowmetrie/Blasendruckmessung/Urodynamik

- kann erforderlich sein

Differenzialdiagnosen

- s. Tab. 208.1

Tab. 208.1 Differenzialdiagnosen der chronischen Niereninsuffizienz.

Differenzialdiagnose (absteigend sortiert nach klinischer Relevanz)	Häufigkeit der Differenzialdiagnose im Hinblick auf das Krankheitsbild (häufig, gelegentlich, selten)	wesentliche diagnostisch richtungsweisende Anamnese, Untersuchung und/ oder Befunde	Sicherung der Diagnose
akutes Nierenversagen	viel häufiger	abhängig von der Ursache	Grunderkrankung feststellen

Therapie

Therapeutisches Vorgehen

- Progression der CKD verlangsamen
- konservative nephrologische (Pharmako-)Therapie
- Nierenersatzverfahren

Allgemeine Maßnahmen

- Diät, wenn nötig: kaliumarm, phosphatarm, eiweißbilanziert; bilanzierte Spezialnahrungen für Säuglinge und Sondennahrung bei Niereninsuffizienz kommerziell erhältlich
- Diätberatung sollte erfolgen [7]

Pharmakotherapie

> **Cave:**
>
> Unterhalb einer eGFR von 40ml/min/1,73m² müssen viele Medikamentendosierungen an die Niereninsuffizienz angepasst werden. Manche Medikamente sind bei schlechter Nierenfunktion kontraindiziert.

Azidose

- orale Gabe von Natriumhydrogencarbonat-Lösung 8,4% (1ml=1mmol) oder Natriumhydrogencarbonat-Tabletten (500mg, 1000mg); alternativ: Natriumcitrat
- intravenöse Pufferung:
  - $NaHCO_3$ 8,4%, immer 1:1 mit Aqua verdünnt über 1h i.v. (peripher nur über gut liegenden venösen Zugang)
  - Berechnung: Base Excess × 0,3 × kg KG = mmol Hydrogencarbonat

Hyperkaliämie

- Beenden der Kaliumzufuhr (Infusion, Ernährung)
- Natriumhydrogencarbonat 1–3mmol/kg KG über 30 min i.v. v.a. bei Hyperkaliämie in Verbindung mit metabolischer Azidose (Cave: nur verdünnt 1:1 mit Aqua; mögliche Verschlechterung einer Hypokalzämie; nicht bei diabetischer Ketoazidose)
- (forcierte) Diurese: (kaliumfreie Flüssigkeit plus) Furosemid mind. 1mg/kg KG i.v. (ggf. bis max. 10mg/kg/d als Perfusor) (Cave: Falls trotz Furosemid-Gabe und Flüssigkeit keine Urinproduktion erfolgt, keine weitere Steigerung der Furosemid-Therapie, sondern Dialysetherapie erwägen!)
- Kationenaustauscher Resonium A (natriumhaltig), Anti-Kalium (natriumhaltig), CPS-Pulver (kalziumhaltig) 0,5–1g/kg KG p.o. oder rektal, Patiromer (Veltassa) (nur für Erwachsene zugelassen; dann 8,4g/d); Cave: nicht geeignet in lebensbedrohlichen Situationen, da Effekt nicht vor Ablauf von 3h zu erwarten ist!
- Inhalation mit Salbutamol (<25kg: 2,5mg, >25kg: 5mg, max. alle 2h)
- bei EKG-Veränderungen Kalziumglukonat 10% 0,25–0,5ml/kg KG i.v. über 10min (Myokardstabilisierung)
- Insulin/Glukose: 5IE Insulin/100ml 10%; diese Mischung so dosieren, dass 0,1–0,3IE/kg KG/h Insulin verabreicht werden (=2–6ml/kg KG/h)
- Hämodialyse/Hämo(dia)filtration/Peritonealdialyse

Hyperphosphatämie

- Obere Normwerte des Serumphosphats sind altersabhängig!
  - Neugeborene: bis 3,1mmol/l
  - bis 12 Monate: 2,8 mmol/l
  - 1–6 Jahre: 2mmol/l
  - ab 7 Jahre: 1,7 mmol/l
- Reduktion der Phosphatzufuhr (insb. phosphatarme Ernährung)
- Phosphatbinder zu den Mahlzeiten (→ Reduktion der enteralen Phosphatresorption)
- kalziumhaltige Phosphatbinder: Kalziumazetat oder Kalziumkarbonat p.o. (Startdosis <2J 250mg, 2–5J 500mg, 5–10J 750mg, >10J 1000mg ca. 3× täglich zu den Mahlzeiten, ggf. Dosissteigerung nach Bedarf); Cave: nicht geeignet bei Hyperkalzämie!
- Sevelamer (Renagel) p.o. (Startdosis ca. 800mg ca. 3× täglich zu den Mahlzeiten, ggf. Dosissteigerung nach Bedarf)
- Cave: Hypokalzämie durch Hyperphosphatämie möglich, hier Vorsicht mit Kalziumsubstitution wegen Risiko der Ausfällung und weiterer Nierenschädigung

Arterielle Hypertonie

- akut und vorübergehend: Nifedipin p.o., Dihydralazin i.v.
- Nifedipin 0,25mg/kg/Dosis p.o. (Wirkeintritt nach 20–30min)
- Urapidil 0,5–4mg/kg/h i.v. DTI (Dauertropfinfusion; Wirkeintritt nach 1–5min)

Überwässerung

- Diuretika:
  - Furosemid, Testdosis 2mg/kg KG i.v. als Bolus
  - wenn kein Urin kommt, erst einmal keine Diuretika, ansonsten Furosemid-Dauerinfusion bis max. 10mg/kg KG/d
  - ggf. Kombination mit weiteren Diuretika (im Setting einer Intensivstation)
- Hämodialyse/Hämo(dia)filtration/Peritonealdialyse

Hyperparathyreoidismus

- bei längerer Einschränkung der Nierenfunktion
- bei Parathormon (PTH) >200pg/ml Substitution mit Calcitriol oder Alphacalcidol (0,1–1,0µg/d)
- PTH-Ziel abhängig von CKD-Stadium:
  - bis einschließlich Stadium 3: altersentsprechend
  - ab Stadium 4: 2–3-Faches der oberen Norm

Anämie

- Korrekturphase: Epoietin aplpha oder beta: 4000IE/m²/Woche s.c. oder i.v.; oder Darbepoejetin 0,45µg/kg KG/Wo. oder 0,75µg/kg KG/alle 14d s.c. oder i.v.
- Erhaltungsphase: ggf. Dosisreduktion um 25–50%
- Hb-Zielbereiche: Hämodialyse: nicht über 13g/dl; ansonsten altersentsprechende Normwerte anstreben
- Eisensubstitution bei Ferritin <100ng/ml

Renaler Kleinwuchs

- Unterhalb einer eGFR von 60ml/min/1,73m² kann eine periphere Wachstumshormonresistenz vorliegen.
- vor Start Bestimmen von Wachstumshormon, Nüchternglukose, HbA_{1c} zum Ausschluss diabetische Prädisposition sowie IGF-1 (Insulin-like-growth-Faktor 1) und IgFBP3 (Insulin-like-growth-factor-Bindungsprotein 3) zum Ausschluss Wachstumshormonmangel
- Wachstumshormon wird täglich abends subkutan verabreicht.
  - Startdosis 0,7mg/m² KOF (Körperoberfläche) für 4 Wochen, dann 1,4mg/m² KOF
  - Erhaltungsdosis: 45–50µg/kg KG/Dosis

Interventionelle Therapie

Hämodialyse/Hämofiltration/Peritonealdialyse

- zur Überbrückung bis zur Nierentransplantation bei CKD-Stadium 5 oft erforderlich

Plasmaseparation

- kann je nach Grunderkrankung erforderlich sein

Operative Therapie

- kann gerade bei den angeborenen Fehlbildungen an den Harnwegen erforderlich sein, interdisziplinäre Zusammenarbeit mit Kinderurologen wichtig
- Nierenersatzverfahren der Wahl bei Kindern ist die Nierentransplantation.

Verlauf und Prognose

- Verlauf und Prognose sind aufgrund der multiplen zugrunde liegenden Krankheitsbilder sehr heterogen.

Literatur

Quellenangaben

- [1] Frei U, Schober-Halstenberg HJ. QuasiNiere Bericht. Berlin: QuaSi-Niere gGmbH; 2008
- [2] Fuhrman DY, Schneider MF, Dell KM et al. Albuminuria, Proteinuria, and Renal Disease Progression in Children with CKD. Clin J Am Soc Nephrol 2017; 12: 912–920
- [3] Greenberg JH, Coca S, Parikh CR. Long-term risk of chronic kidney disease and mortality in children after acute kidney injury: a systematic review. BMC Nephrol 2014; 15: 184
- [4] Harambat J, van Stralen KJ, Kim JJ, Tizard EJ. Epidemiology of chronic kidney disease in children. Pediatr Nephrol 2012; 27: 363–373
- [5] National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. Am J Kidney Dis 2002; 39 (Suppl. 1): S1–266
- [6] North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies (NAPRTCS). 2008 Annual Report. Im Internet: www.naprtcs.org/system/files/2008_Annual_CKD_Report.pdf; Stand: 27.04.2023
- [7] Schaefer F. SOPs Kinderdialyse: Therapie der renalen Anämie. 3. Aufl. Auerbach: Wissenschaftliche Scripten; 2018
- [8] Warady BA, Abraham AG, Schwartz GJ et al. Predictors of Rapid Progression of Glomerular and Nonglomerular Kidney Disease in Children and Adolescents: The Chronic Kidney Disease in Children (CKiD) Cohort. Am J Kidney Dis 2015; 65: 878–888

Literatur zur weiteren Vertiefung

- [1] Dötsch J, Weber LT. Nierenerkrankungen im Kindes und Jugendalter. Heidelberg Springer; 2017

Phosphatdiabetes

Martin Kreuzer, Anja K. Büscher

Steckbrief

Phosphatdiabetes ist der Oberbegriff für mehrere seltene angeborene Erkrankungen, die mit einer Vitamin-D-resistenten Rachitis einhergehen. Ursache für die Rachitis ist eine verminderte Phosphatresorption im proximalen Tubulus, die in einem ausgeprägten renalen Phosphatverlust („renal phosphate wasting“) mit Hypophosphatämie mündet. Die häufigste Form (XLH) wird X-chromosomal dominant vererbt [1]. Die Erkrankung zeigt sich meist im frühen Kindesalter durch einen breitbeinigen Gang und ein vermindertes Längenwachstum. Auch die Mineralisation der Zähne wird durch die Krankheit negativ beeinflusst. Die Therapie erfordert eine interdisziplinäre Betreuung. Die Prognose ist von der zugrunde liegenden Ätiologie und der Ausprägung der klinischen Symptomatik abhängig.

Aktuelles

- Seit Anfang 2018 ist für die X-chromosomale Form ein rekombinanter humaner monoklonaler IgG1-Antikörper (Burosomab) gegen FGF23 zugelassen [1], [3], [4].
- Dies erlaubt eine kausale Therapie.
- In der UX023-CL201-Studie zeigte sich unter der Therapie ein Ansteigen des Serumphosphats in den Normbereich und ein Rückgang des renalen Verlusts.

Synonyme

- familiäre hypophosphatämische Rachitis
- Vitamin-D-resistente Rachitis
- hypophosphatämische X-chromosomale Rachitis
- vitamin D-resistant rickets, VDRR

- X-linked hypophosphatemia, XLH
- autosomal dominant hypophosphatemic rickets, ADHR
- hypophosphatemic rickets with hypercalciuria, HHRH

Keywords

- Rachitis
- Vitamin-D-resistent
- renaler Phosphatverlust
- TmP/GFR
- FGF23

Definition

Phosphatdiabetes ist eine Vitamin-D-resistente Rachitis mit einem erniedrigten tubulären Transportmaximum für Phosphat (TmP/GFR), renalem Phosphatverlust und konsekutiver Hypophosphatämie.

Epidemiologie

Häufigkeit

- XLH 1:20000
- andere Formen 1–9:1000000
- Neumutationen 1:25000000

Altersgipfel

- 2. Lebensjahr bis Schulalter

Geschlechtsverteilung

- Mädchen doppelt so häufig betroffen wie Jungen
- Fallberichte weisen auf einen milderen Krankheitsverlauf bei weiblichen Betroffenen hin, es existieren aufgrund der Seltenheit der Erkrankung jedoch keine systematischen Untersuchungen.

Prädisponierende Faktoren

- Mutter/Elternteil mit Phosphatdiabetes

Ätiologie und Pathogenese

- X-chromosomal (XLH):
  - Mutationen im *PHEX*-Gen verursachen durch einen bislang unbekannten Mechanismus einen Anstieg des Fibroblasten-Wachstumsfaktors 23 („fibroblast growth factor 23“, FGF23) im Serum, der zu einem renalen Phosphatverlust am Tubulus führt [1].
  - Zusätzlich werden weitere Mediatoren im Knochen und an den Zähnen vermutet, die aber noch nicht identifiziert sind.
- autosomal-dominant: Mutationen im *FGF23*-Gen, die zu einem verminderten Abbau von FGF23 führen; Eisenmangel begünstigt Krankheitsschübe [6]
- HHRH, autosomal-rezessiv:
  - Mutationen im *SCL34A3*-Gen führen zu einem Defekt am tubulären Natrium-Phosphat-Kotransporter Typ 2c und somit einem renalen Phosphatverlust.
  - Durch erhöhte Calcitriolspiegel kommt es zudem zu einer Hyperkalzämie und Hyperkalzurie [5].

Klassifikation und Risikostratifizierung

- Neben den angeborenen, primären Formen gibt es auch sekundäre Formen des renalen Phosphatverlusts mit Rachitis, z.B. als Folge von Chemotherapie oder paraneoplastisch als

tumorinduzierte Osteomalazie.

Symptomatik

- Gedeihstörung
- Kleinwuchs
- Knochenschmerzen
- rachitische Skelettveränderungen
- Kniegelenksfehlstellungen: Genua vara, Genua valga
- Frakturen, pathologische Frakturen, nicht heilende Frakturen
- abnormale Zahnmineralisation, Karies, Zahnabszesse
- Nephrokalzinose (bei HHRH [hereditäre hypophosphatämische Rachitis mit Hyperkalziurie] oder als Nebenwirkung der Calcitrioltherapie) mit chronischer Niereninsuffizienz (im Langzeitverlauf)

Diagnostik

Diagnostisches Vorgehen

- Die Verdachtsdiagnose wird durch die Anamnese und körperliche Untersuchung gestellt.
- Es finden sich typische Veränderungen im Labor, vor allem ein erniedrigtes tubuläres Transportmaximum für Phosphat (TmP/GFR).
- Die Diagnose wird über eine genetische Untersuchung gesichert.

Anamnese

- Da hereditäre Formen am häufigsten auftreten, steht die Familienanamnese im Vordergrund, wobei die phänotypische Ausprägung interindividuell stark variieren kann.
- Eigenanamnese:
  - motorische Entwicklung (Laufen, Gangbild)
  - Vitamin-D-Supplementation im ersten Lebensjahr
  - Rachitiszeichen
  - Zahnanamnese
  - Knochen-/Gelenkschmerzen

Körperliche Untersuchung

- allgemeine pädiatrische Untersuchung mit Fokus auf:
  - Zahnstatus/-mineralisation/-abstände
  - Rachitiszeichen (Marfan-Zeichen, „Rosenkranz“, Knochenverbiegungen)
  - Gelenkfehlstellungen und anderen Skelettanomalien (Interkondylenabstand, intermallolarer Abstand)
- Gehstrecke
- Hörvermögen
- neurologische Untersuchung bei Verdacht auf Kraniosynostose, Schädelanomalien oder spinale Stenose [1], [3]

Labor

- Serum: Kreatinin, Kalzium, Phosphat, alkalische Phosphatase, Ostase (BAP [Knochenphosphatase = „bone alkaline phosphatase“], AP-Isoenzym [AP = alkalische Phosphatase] aus dem Knochen), 25-OH-Vitamin D, 1,25-OH-Vitamin D
- Plasma/Serum: Parathormon, ggf. FGF23
- Spontanurin: Kreatinin, Phosphat, Kalzium
- tubuläre Phosphatresorption (TRP) und TmP/GFR berechnen (z.B. online: https://gpn.de/service/tmp-gfr-calculator)

Bildgebende Diagnostik (fakultativ)

Sonografie

- Nieren: Morphometrie, kortikomedulläre Differenzierung, Nephrokalzinose, Konkremente

Röntgen

- Hand/Handgelenk zur Rachitisdiagnostik, wenn nicht durch Klinik schon eindeutig
- weiteres Skelett entsprechend orthopädischem Handlungsbedarf
- ggf. dentales Orthopantomogramm

MRT

- Schädel-MRT nur bei Verdacht auf Nahtsynostosen oder Verdacht auf Hirndruck [1]

Histologie, Zytologie und klinische Pathologie

Molekulargenetische Diagnostik

- Die molekulargenetische Diagnostik dient der Diagnosesicherung, sowie der Unterscheidung der verschiedenen Formen.
- Es sind für den XLH mehr als 300 verschiedene pathogene Mutationen bekannt.
- In Einzelfällen bringt die molekulargenetische Diagnostik kein Ergebnis.
- Dann sind insbesondere bei Diagnosestellung ab dem Jugendalter sekundäre Formen auszuschließen.

Differenzialdiagnosen

- s. Tab. 209.1

Tab. 209.1 Differenzialdiagnosen von Phosphatdiabetes.

Differenzialdiagnose (absteigend sortiert nach klinischer Relevanz)	Häufigkeit der Differenzialdiagnose im Hinblick auf das Krankheitsbild (häufig, gelegentlich, selten)	wesentliche diagnostisch richtungsweisende Anamnese, Untersuchung und/ oder Befunde	Sicherung der Diagnose
Vitamin-D-Mangel	selten in entwickelten Ländern	Ernährungsanamnese, Vitamin-D-Gaben	Hyperparathyreoidismus, erniedrigter 25-OH-Vitamin-D-Spiegel
Hypophosphatasie	sehr selten	alkalische Phosphatase im Serum erniedrigt	Molekulargenetik
tumorinduzierte Osteomalazie	sehr selten	FGF23-produzierender Tumor	Tumorsuche und Resektion
renales Fanconi-Syndrom	meist sekundär (Zystinose, Amyloidose, Medikamente, Gifte)	Verlust von Kalium, Bikarbonat, Phosphat, Proteinurie	laborchemisch in Blut und Urin

Therapie

Therapeutisches Vorgehen

- Die Normalisierung des Serumphosphatspiegels und eine Verminderung der alkalischen Phosphatase steht im Ziel der pädiatrischen Maßnahmen mit dem Ziel der Vorbeugung.
- Interdisziplinär benötigen Betroffene orthopädische und zahnärztliche Versorgung.

Pharmakotherapie

- Bis zur Zulassung von Burosumab gab es keine kausale Therapie.
- Die Patienten erhielten eine Supplementation mit Phosphat und Calcitriol.
- Ausnahme: Bei Patienten mit HHRH ist Calcitriol kontraindiziert.
- konventionelle Therapie [1]:
  - 20–60mg/kg KG/d Phosphat (=0,7–2,0mmol/kg KG/d)

        - Calcitriol oder Alphacalcidol nach PTH
- Behandlung mit Burosumab [1]:
    - Burosumab wirkt nur bei Formen, die auf erhöhte FGF23 Spiegel zurückzuführen sind.
    - mindestens 1 Woche vor Therapiebeginn: Phosphat- und Calcitriolsubstitution beenden!
    - Startdosis 0,4mg/kg KG s.c. alle 14d
    - Titrieren der Dosis bis zu normalen Serumphosphatwerten (maximal 2,0mg/kg KG oder 90 mg/Dosis)

Operative Therapie

- Eine operative Korrektur von Frakturen und Fehlstellungen kann notwendig sein.

Nachsorge

- Eine regelmäßige Nachsorge bei einem erfahrenen Nephrologen, Endokrinologen, Orthopäden und Zahnarzt ist im Kindes- und Erwachsenenalter erforderlich [2].

Verlauf und Prognose

- Für Burosumab liegen noch keine Langzeitdaten zu Verlauf und Prognose vor.
- Verlauf und Prognose unter der konventionellen Therapie sind abhängig von der Ausprägung der Erkrankung.
- Langfristig kommt es zu Nephrokalzinose und chronischer Niereninsuffizienz.

Literatur

Quellenangaben

- [1] Haffner D, Emma F, Eastwood DM et al. Clinical practice recommendations for the diagnosis and management of X-linked hypophosphataemia. Nat Rev Nephrol 2019; 15: 435–455
- [2] Lecoq AL, Brandi ML, Linglart A et al. Management of X-linked hypophosphatemia in adults. Metabolism 2020; 103S: 154049
- [3] Rothenbuhler A, Schnabel D, Högler W et al. Diagnosis, treatment-monitoring and follow-up of children and adolescents with X-linked hypophosphatemia (XLH). Metabolism 2020; 103S: 153892
- [4] Schindeler A, Biggin A, Munns CF. Clinical Evidence for the Benefits of Burosumab Therapy for X-Linked Hypophosphatemia (XLH) and Other Conditions in Adults and Children. Front Endocrinol 202028; 11: 338
- [5] Tang AR, Hinz LE, Khan A, Kline GA. Phosphate matters when investigating hypercalcemia: a mutation in SLC34A3 causing HHRH. Endocrinol Diabetes Metab Case Rep 2019; 2019: 19–0058
- [6] White KE, Carn G, Lorenz-Depiereux B et al. Autosomal-dominant hypophosphatemic rickets (ADHR) mutations stabilize FGF-23. Kidney Int 2001; 60: 2079–2086

Wichtige Internetadressen

- www.phosphatdiabetes.de (Selbsthilfegruppe)
- www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/crysvita-epar-product-information_de.pdf (Burosumab)

Renale Glukosurie

Metin Cetiner

Steckbrief

Die isolierte renale Glukosurie ist genetisch bedingt und zeigt eine verringerte Rückresorption von Glukose im Tubulusapparat der Niere ohne Hyperglykämie und ohne zusätzliche tubuläre

Dysfunktionen. Während beim gesunden Kind die Glukosurie unter 0,5g/1,73m^2/d liegt, zeigen sich bei der renalen Glukosurie Werte zwischen 1 und 150g/1,73m^2/d. Häufig erfolgt die Diagnosestellung als Zufallsbefund, Betroffene sind meist asymptomatisch. Wichtig ist die Differenzialdiagnose einer Hyperglykämie oder einer anderen Tubulopathie. Eine zusätzliche genetische Diagnostik ist möglich, aber nicht notwendig [1], [2], [3], [4].

Synonyme

- familiäre Glukosurie
- isolierte Glukosurie

Keywords

- Glukosurie
- SGLT2-Glukosetransporter
- SLC5A2-Gen
- Tubulopathie

Definition

Die renale Glukosurie ist eine isolierte Glukosurie ohne andere tubuläre Funktionsstörungen bei normwertigen Blutzuckerwerten.

Epidemiologie

Häufigkeit

- 0,1–0,3%

Altersgipfel

- angeboren

Geschlechtsverteilung

- männlich : weiblich = 1:1

Prädisponierende Faktoren

- andere Familienmitglieder mit renaler Glukosurie

Ätiologie und Pathogenese

- Der natriumgetriebene Glukosetransporter (SGLT2) ist im proximalen Tubulusapparat lokalisiert und für die Rückresorption von Glukose verantwortlich.
- Das *SLC5A2*-Gen auf Chromosom 16p11 codiert für den SGLT2-Transporter.
- Eine pathogene Mutation im *SLC5A2*-Gen verursacht eine Dysfunktion im SGLT2-Transporter und durch die folgende verminderte Rückresorption von Glukose entsteht eine Glukosurie.
- Bei homozygoten und compound-heterozygoten Mutationen ist die Glukosurie stärker ausgeprägt als bei einer heterozygoten Mutation, der Vererbungsmodus ist somit inkomplett autosomal-rezessiv.

Klassifikation und Risikostratifizierung

- milde Glukosurie: $<$10g/1,73m^2/d (meist heterozygote SGLT2-Mutation)
- ausgeprägte Glukosurie: $\geq$10g/1,73m^2/d (meist homozygote oder compound-heterozygote SGLT2-Mutation)

Symptomatik

- In den meisten Fällen sind die Kinder asymptomatisch und bis auf den Laborbefund einer renalen Glukosurie zeigen sich keine weiteren auffälligen Befunde in Anamnese, Klinik und Diagnostik.
- In seltenen Einzelfällen werden zusätzliche Symptome beschrieben, wie Polyurie, Enuresis,

milde Wachstumsretardierung, verzögerter Pubertätsbeginn, vermehrte Harnwegsinfektionen und bei ausgeprägter Glukosurie auch episodische Dehydratationen.

Diagnostik

Diagnostisches Vorgehen

- mithilfe einer Spontanurinprobe Nachweis einer isolierten Glukosurie semiquantitativ mit Urinteststreifen (>40mg/dl) oder quantitativ in einer Urinanalyse
- Ein Sammelurin ist nicht notwendig.
- Bei Nachweis einer Glukosurie sollte zunächst immer der Ausschluss einer zeitgleichen Hyperglykämie (ggf. oraler Glukosetoleranztest und Bestimmung von HbA_{1c}) erfolgen.
- folgend Ausschluss einer weitergehenden Tubulopathie mit Nachweis einer normalen Ausscheidung von Aminosäuren, Phosphat und Bikarbonat im Spontanturin
- Eine molekulardiagnostische Diagnostik ist möglich, aber klinisch nicht zwingend notwendig.

Anamnese

- Die Anamnese ist in der Regel unauffällig.

Körperliche Untersuchung

- Der körperliche Untersuchungsbefund ist in der Regel unauffällig.

Bildgebende Diagnostik

Sonografie

- Eine sonografische Untersuchung der Nieren und ableitenden Harnwege ist fakultativ, da die Diagnose laborchemisch gesichert wird.
- Die Nieren und ableitende Harnwege zeigen einen unauffälligen Befund.
- Sonografische Parenchymveränderungen der Nieren, wie eine Echogenitätserhöhung, verminderte Rinden-Mark-Differenzierung oder Nephrokalzinose, werden bei primären oder sekundären Tubulopathien gesehen, die differenzialdiagnostisch in Betracht kommen.

Histologie, Zytologie und klinische Pathologie

Molekulargenetische Diagnostik

- Nachweis einer heterozygoten, compound-heterozygoten oder homozygoten Mutation im *SLC5A2*-Gen

Differenzialdiagnosen

- s. Tab. 210.1

Tab. 210.1 Differenzialdiagnosen der renalen Glukosurie.

Differenzialdiagnose	Häufigkeit der Differenzialdiagnose im Hinblick auf das Krankheitsbild	wesentliche diagnostisch richtungsweisende Anamnese, Untersuchung und/oder Befunde	Sicherung der Diagnose
Diabetes mellitus	häufig	Hyperglykämie HbA_{1c} erhöht	Blutzuckeranalyse
Fanconi-Syndrom	gelegentlich	Polyurie Polydipsie Dehydratation Salzhunger metabolische Azidose Rachitis, Kleinwuchs Nephrokalzinose	Urinanalyse Analyse Elektrolyt- und Säure-Basen-Haushalt
sekundäre Tubulopathie	gelegentlich	Z.n. nephrotoxischer Therapie (z.B. bei Chemotherapie bei onkologischer Grunderkrankung)	Anamnese und Urinanalyse

Differenzialdiagnose	Häufigkeit der Differenzialdiagnose im Hinblick auf das Krankheitsbild	wesentliche diagnostisch richtungsweisende Anamnese, Untersuchung und/ oder Befunde	Sicherung der Diagnose
Glukose-Galaktose-Malabsorption	selten	neonatale Diarrhö und schwere Dehydratation	Besserung unter kohlenhydratfreier Ernährung und Fruktosesubstitution Genetik (SLC5A1-Gen)

Therapie

Therapeutisches Vorgehen

- Eine Therapie ist aufgrund der Symptomfreiheit in der Regel nicht notwendig.
- Ggf. sollte auf eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr geachtet werden.

Verlauf und Prognose

- Meistens sind die Betroffenen lebenslang asymptomatisch ohne eine zu erwartende Einschränkung der Nierenfunktion oder Lebenserwartung.

Literatur

Quellenangaben

- [1] Dötsch J, Weber LT. Nierenerkrankungen im Kindes- und Jugendalter. Heidelberg: Springer; 2017: 135
- [2] Li S, Yang Y, Huang L et al. A novel compound heterozygous mutation in SLC5A2 contributes to familial renal glucosuria in a Chinese family, and a review of the relevant literature. Mol Med Rep 2019; 19: 4364–4376
- [3] Santer R, Calado J. Familial Renal Glucosuria and SGLT2: From a Mendelian Trait to a Therapeutic Target. Clin J Am Soc Nephrol 2010; 5: 133–141
- [4] Urakimi T, Yoda M, Yoshida K et al. Renal glucosuria in schoolchildren: Clinical characteristics. Pediatrics Int 2018; 60: 35–40

Zystinurie

Metin Cetiner

Steckbrief

Die Zystinurie ist eine autosomal-rezessiv vererbte Tubulopathie, bei welcher vermehrt Zystin und andere dibasische Aminosäuren renal ausgeschieden werden. Es kommt zur Bildung von Nierensteinen durch Ausfällen von Zystin in den ableitenden Harnwegen, in 75% der Fälle zeigt sich ein bilateraler Befund. Die Zystinurie ist die häufigste genetische Ursache von Nierensteinen und verursacht 6–8% aller Nierensteinleiden im Kindesalter und 1–2% im Erwachsenenalter. Klinisch zeigt sich eine teils symptomatische, Nephrourolithiasis, die im Verlauf als Komplikation zu einer sekundären Pyelonephritis und Nierenabzessen bis hin zu einem postrenalen Nierenversagen führen kann. Entscheidend ist die Prophylaxe der Zystinsteinbildung [1], [2], [3], [4].

Synonyme

- Cystinurie
- cystinuria

Keywords

- Zystinurie
- Nephrourolithiasis
- COLA-Transporter

- Tubulopathie

Definition

Die Zystinurie ist eine angeborene Tubulopathie mit vermehrter Ausscheidung von Zystin und anderer dibasischer Aminosäuren sowie der Bildung von Zystinsteinen im Harntrakt.

Epidemiologie

Häufigkeit

- 1:7000 bis 1:10000

Altersgipfel

- angeboren

Geschlechtsverteilung

- männlich : weiblich = 1:1

Prädisponierende Faktoren

- positive Familienanamnese

Ätiologie und Pathogenese

- Bedingt durch einen genetischen Defekt, der für eine der 2 Einheiten des im proximalen Tubulus gelegenen Aminosäurentransporters codiert, kommt es zu einer Mehrausscheidung der dibasischen Aminosäuren Zystin, Lysin, Arginin und Ornithin (Merkspruch COLA!).
- Die beiden Transportereinheiten, die über eine Disulfidbrücke verbunden sind, werden vom *SLC3A1*-Gen (Chromosom 2p16.3) und vom *SLC7A9*-Gen (Chromosom 19q13.1) codiert.
- Von den 4 genannten Aminosäuren hat das Zystin das geringste Löslichkeitsprodukt und fällt ab einer bestimmten Konzentration (>1250µmol/l Kreatinin bei Urin-pH von 7) im Harntrakt aus und bildet Zystinsteine in den ableitenden Harnwegen.
- Während bei Gesunden die Zystinausscheidung unter 60mg/1,73 m^2/d liegt, zeigen sich bei Betroffenen mit Zystinurie Werte von >400mg/1,73 m^2/d.

Klassifikation und Risikostratifizierung

- Typ A: Mutation *SLC3A1*-Gen; Nephrolithiasis <10LJ
- Typ B: Mutation *SLC7A9*-Gen; Nephrolithiasis >10 LJ
- männliches Geschlecht: höhere Steinlast
- heterozygote Träger: meist symptomlos, höheres Risiko zur Nierensteinentwicklung im Lebensverlauf

Symptomatik

- Klinische Hauptsymptome werden durch die Nephrourolithiasis ausgelöst und sind entsprechend vergleichbar mit anderen Steinleiden.
- kolikartige Flankenschmerzen, Hämaturie, Leukozyturie
- bei Pyelonephritis/Nierenabzess: auch Fieber
- bei postrenalem Nierenversagen: Abgeschlagenheit, Lethargie, Blässe

Diagnostik

Diagnostisches Vorgehen

- häufig zunächst Diagnosestellung einer symptomatischen Nephrourolithiasis in der Sonografie der Nieren- und ableitenden Harnwege
- erster Hinweis auf eine Zystinurie mit Nachweis von Zystinkristallen in der Urinmikroskopie, Sicherung der Diagnose durch eine Urinanalyse der Aminosäurenausscheidung

- postinterventionell auch Diagnosesicherung durch Steinanalyse

Anamnese

- oft zunächst symptomlos
- Episoden mit:
  - Flankenschmerzen und/oder
  - Makrohämaturie und/oder
  - rezidivieren Harnwegsinfekten

Körperliche Untersuchung

- Klopfschmerzen über dem Nierenlager bei symptomatischer Nephrourolithiasis

Labor

- erhöhte Ausscheidung dibasischer Aminosäuren (Merkspruch COLA!) im Urin
- Zystinurie >1000µmol/l Kreatinin
- Urinmikroskopie: typische hexagonale Zystinkristalle
- Steinanalyse

Bildgebende Diagnostik

- Zur Bestätigung oder Ausschluss von Zystinsteinen ist die Sonografie der Nieren und ableitenden Harnwege der Goldstandard.
- Andere bildgebende Techniken (MRT, CT, Röntgen) werden in der Regel nicht benötigt.

Sonografie

- Nachweis von Nierensteinen (echoreich, Schallschatten, Twinkling-Phänomen) in den ableitenden Harnwegen (Nierenkelche, Nierenbecken, Ureter, ggf. Blase)

Szintigrafie

- ggf. DMSA-Szintigrafie (DMSA = Di-Mercaptobernsteinsäure) zur beidseitigen Nierenfunktionsbeurteilung, da bei massivem Steinbefall einer nahezu funktionslosen Niere eine 1-seitige Nephrektomie indiziert ist

Histologie, Zytologie und klinische Pathologie

Molekulargenetische Diagnostik

- Eine genetische Diagnostik ist möglich, aber nicht zwingend notwendig.
- Nachweis einer Mutation im *SLC3A1*-Gen bzw. im *SLC7A9*-Gen

Differenzialdiagnosen

- s. Tab. 211.1

Tab. 211.1 Differenzialdiagnosen der Zystinurie.

Differenzialdiagnose	Häufigkeit der Differenzialdiagnose im Hinblick auf das Krankheitsbild	wesentliche diagnostisch richtungsweisende Anamnese, Untersuchung und/oder Befunde	Sicherung der Diagnose
Kalziumoxalatsteine	häufig	Hyperkalzurie Hyperoxalurie Harntraktanomalien	Urin- und Steinanalyse
Infekt-/Struvitstein	häufig	rezidivierende Harnwegsinfekte Harntraktanomalien	Urin- und Steinanalyse (Magnesium-Ammonium-Phosphat)
Uratsteine	gelegentlich	Ernährung Hyperurikämie Zellzerfall bei onkologischer Grunderkrankung	Urin- und Steinanalyse

Differenzialdiagnose	Häufigkeit der Differenzialdiagnose im Hinblick auf das Krankheitsbild	wesentliche diagnostisch richtungsweisende Anamnese, Untersuchung und/oder Befunde	Sicherung der Diagnose
Xanthinsteine	selten	Xanthinurie Allopurinol als Medikation	Urin- und Steinanalyse

Therapie

Therapeutisches Vorgehen

- Das wichtigste Ziel der Behandlung der Zystinurie ist die Prophylaxe der Bildung von Zystinsteinen in den ableitenden Harnwegen durch:
  - eine kontinuierlich erhöhte Trinkmenge
  - Urinalkalisierung
  - Einsatz von Chelatbildnern wie Tiopronin bei Rezidiven oder initial hoher Zystinausscheidung im Urin (>3 mmol/Tag)
- Haben sich bereits Zystinsteine gebildet, die spontan nicht abgehen, ist eine operative Steinentfernung notwendig. Abhängig von Lokalisation, Größe und Anzahl der Steine kann dabei sowohl eine schonende ureterorenoskopische Steinentfernung in Frage kommen oder eine Steinentfernung durch einen perkutanen transrenalen Arbeitskanal bzw. durch einen klassischen offenen Schnitt.

Allgemeine Maßnahmen

- erhöhte Flüssigkeitszufuhr >1,5l/m^2 KOF (Körperoberfläche)/d (mindestens 1-mal nachts Flüssigkeitszufuhr)
- Vermeidung exzessiver Proteinzufuhr

Konservative Therapie

- Urinalkalisierung mit Ziel-Urin-pH >7,5 durch Kaliumzitrat oder Kaliumhydrogencarbonat

Pharmakotherapie

- Tiopronin 7–10 mg/kg/KG in 3–4 Einzelgaben als Startdosis, Dosissteigerung bis maximal 2000 mg/Tag (> 13 Jahre) möglich
- Analgesie/Spasmolyse bei Flankenschmerzen:
  - Novalgin 5–15mg/kg KG i.v. als Einzeldosis
  - Buscopan 0,3–0,6mg/kg KG i.v. als Einzeldosis
  - Piritramid 0,1mg/kg KG i.v. als Einzeldosis

Interventionelle Therapie

- retrograde Ureterorenoskopie zur interventionellen Steinentfernung
- ggf. Einlage einer temporären Harnleiterschiene

Operative Therapie

- perkutane Nephrolitholapaxie oder offene Nierensteinentfernung
- ggf. Einlage einer temporären Harnleiterschiene
- extrakorporale Stoßwellenlithotripsie (ESWL) nicht geeignet

Nachsorge

- regelmäßige sonografische Untersuchungen der Nieren und ableitenden Harnwege im Intervall (z.B. alle 6 Monate) zum Ausschluss oder Bestätigung von Neubildungen von Zystinsteinen
- regelmäßige häusliche Überprüfung des Urin-Ziel-pH-Werts durch Betroffenen bzw. Eltern

Verlauf und Prognose

- unbehandelt häufige jährliche Nierensteine und durchschnittlich alle 3 Jahre

interventionspflichtig

- ggf. Nephrektomie notwendig
- ggf. chronische bis terminale Niereninsuffizienz

- bei konsequenter Prophylaxe: gute Prognose

Prävention

- s. Kap. Nachsorge
- Screening von Geschwistern auf Zystinurie

Literatur

Quellenangaben

- [1] Arbeitskreis Harnsteine der Akademie der Deutschen Urologen, Deutsche Gesellschaft für Urologie e.V. S2k-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Metaphylaxe der Urolithiasis (2018). Im Internet: www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/043–025l_S2k_Diagnostik_Therapie_Metaphylaxe_Urolithiasis_2019–07_1.pdf; Stand: 27.04.2023
- [2] Dötsch J, Weber LT. Nierenerkrankungen im Kindes- und Jugendalter. Heidelberg: Springer; 2017: 135
- [3] Geary DF, Schaefer F, Hrsg. Comprehensive Pediatric Nephrology. München: Elsevier; 2008: 521
- [4] Sahota A, Tischfield JA, Goldfarb DS et al. Cystinuria: genetic aspects, mouse models, and a new approach to therapy. Urolithiasis 2019; 47: 57–66

De-Toni-Debré-Fanconi-Syndrom

Rainer Büscher

Steckbrief

Beim Fanconi-Syndrom handelt es sich um eine komplexe Störung des proximalen Nierentubulus mit kombinierter Resorptionsstörung von Wasser, Aminosäuren, Phosphat, Glukose und Bikarbonat (komplettes Fanconi-Syndrom) oder einzelnen Substanzen (inkomplettes Fanconi-Syndrom). Man unterscheidet ein primär idiopathisches (infantiles/adultes) von einem sekundären Fanconi-Syndrom. Am häufigsten beobachtet man sekundäre Verlaufsformen, die begleitend zu Stoffwechselerkrankungen (z.B. Zystinose), aber auch im Rahmen von Tumorerkrankungen, Vergiftungen oder als Nebenwirkung von Medikamenten auftreten. Die Therapie erfolgt symptomatisch. Unbehandelt kommt es oft zum terminalen Nierenversagen. Bei adäquater Behandlung ist die Prognose gut, eine kausale Therapie derzeit aber nicht möglich.

Synonyme

- renales Fanconi-Syndrom
- De-Toni-Fanconi-Komplex
- Glukose-Aminosäuren-Diabetes

Keywords

- primäres idiopathisches Fanconi-Syndrom
- infantiler/adulter Typ
- sekundäres Fanconi-Syndrom
- proximaler Tubulus

Definition

Beim Fanconi-Syndrom handelt es sich um eine komplette oder inkomplette Resorptionsstörung des proximalen Tubulus.

Epidemiologie

Häufigkeit

- In Europa sind ca. 50 Fälle des infantilen Typs beschrieben.
- Sekundäre Formen treten viel häufiger auf.

Altersgipfel

- primäres (idiopathisches) Fanconi-Syndrom: jedes Alter, oft schon frühe Kindheit
- sekundäres Fanconi-Syndrom: jedes Alter

Geschlechtsverteilung

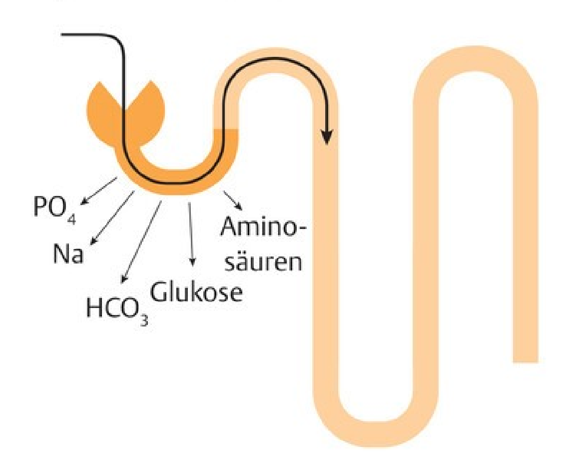
- männlich : weiblich = 1:1

Prädisponierende Faktoren

- bei sekundären Formen:
  - Grunderkrankung (Nierenerkrankung, onkologische Erkrankung, Stoffwechseldefekt)
  - Art und Dauer der Exposition mit nephrotoxischen Substanzen

Ätiologie und Pathogenese

- Das De-Toni-Debré-Fanconi-Syndrom beruht auf einer globalen Resorptionsstörung im proximalen Tubulus (Abb. 212.1), deren Pathomechanismus bislang nur unzureichend geklärt ist.
- Diskutiert wird eine Insuffizienz der Na^+-/K^+-ATPase oder ein ischämiebedinger Mangel an ATP (Adenosintriphosphat), sodass keine Rückresorption mehr von Glukose, Aminosäuren, Phosphat und Bikarbonat erfolgen kann und diese im Harn ausgeschieden werden.
- abhängig davon treten auf:
  - Glukosurie mit osmotischer Diurese
  - Aminoazidurie
  - Hyperphosphaturie mit Störung des Phosphatstoffwechsels
  - Hyperkaliurie mit Hypokaliämie
- primäres Fanconi-Syndrom (idiopathisch):
  - hereditär
  - autosomal-rezessiv oder autosomal-dominant oder X-chromosomal
- sekundäres Fanconi-Syndrom:
  - hereditär, z.B. bei Zystinose, Galaktosämie, Fruktoseintoleranz, Tyrosinämie, Morbus Wilson, Lowe-Syndrom, Dent-Erkrankung, Glykogenosen
  - erworben: nephrotoxische Substanzen, Schwermetalle, Medikamente, Chemotherapeutika (z.B. Ifosfamid), Antibiotika, Chemikalien, Nierenvenenthrombose, Nierentransplantation, Amyloidose, Hypergammaglobulinämie, multipes Myelom



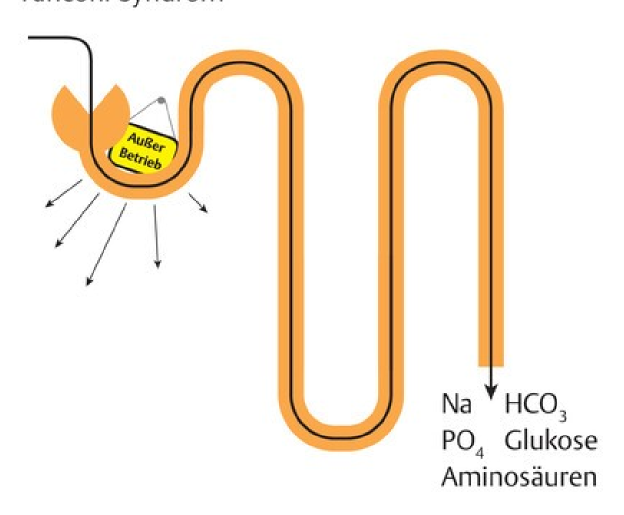


Abb. 212.1 Resorptionsstörung am proximalen Tubulus.

Resorption an einem normalen Tubulus (oben) und bei Patienten mit Fanconi-Syndrom (unten).

Symptomatik

- Die Symptome hängen primär von der Form und vom Alter des Patienten ab.
- Beim idiopathischen, infantilen Typ, der im Kindesalter auftritt, ist ab dem 2.–3. Lebensjahr ein Minderwuchs nachweisbar.
  - Infolge der Verluste von Wasser, Salz und organischen Substanzen präsentieren sich die kleineren Patienten oft dehydriert.
  - Ferner besteht eine Polyurie, Polydipsie, sowie eine metabolische Azidose.
- Aufgrund einer möglicherweise auftretenden Vitamin-D-resistenten Rachitis können häufiger Knochenschmerzen auftreten und Knochenbrüche werden beschrieben.
- Oft führen die Verläufe zu einem chronischen Nierenversagen, was eine frühe Dialysebehandlung/Nierentransplantation erforderlich macht.
- Treten die Symptome erst im Erwachsenenalter auf, sind meistens keine lebensbedrohlichen Folgen mehr zu befürchten. Muskelhypotonie und Polydipsie, Hypoglykämien und Osteomalazie werden hier vornehmlich beobachtet.
- Übersicht s. Abb. 212.2

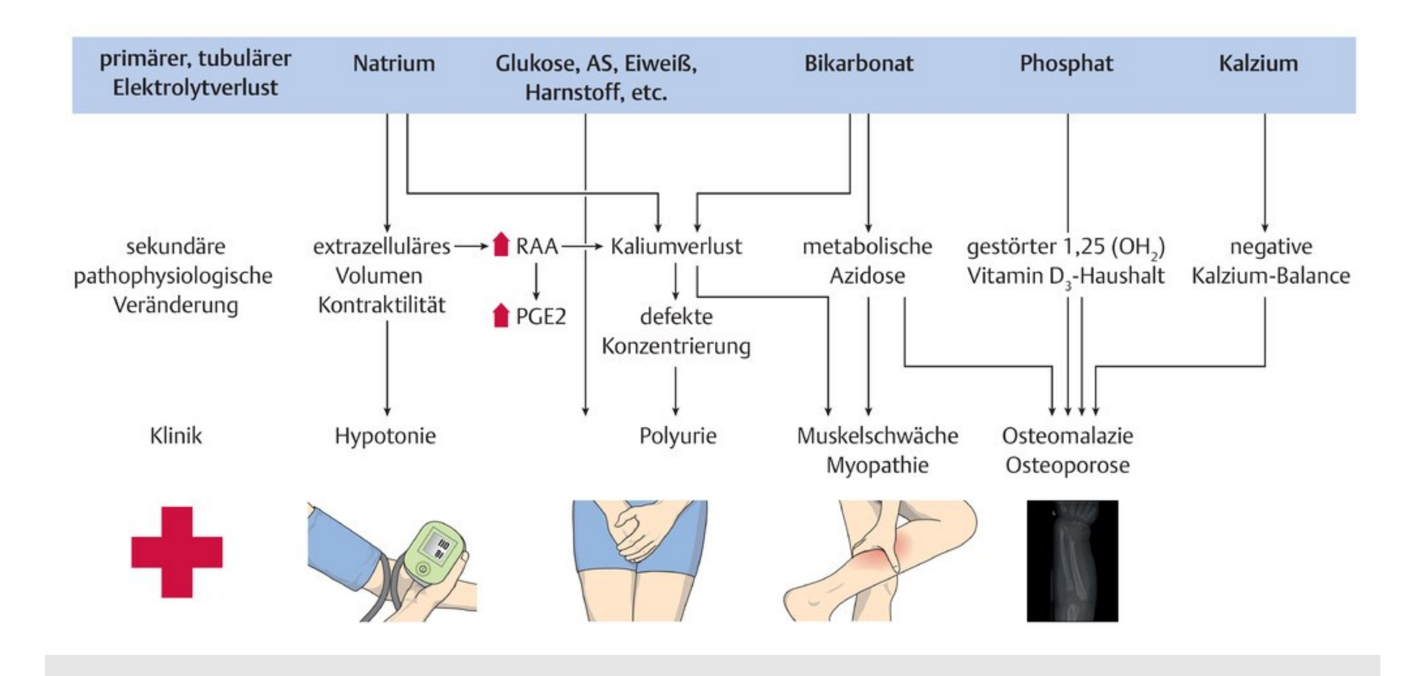


Abb. 212.2 Symptome und klinische Beschwerden.

Die Symptome basieren auf dem primären tubulären Elektrolytverlust und äußern sich in Polyurie/Dehydratation, metabolischer Azidose, Hypokaliämie und Hyperkalziurie.

Diagnostik

Red Flags

- s. Tab. 212.1

Tab. 212.1 Red Flags bei Fanconi-Syndrom.

Red Flags	Hinweis auf Notfall
Hypotonie (pathologische) Frakturen Somnolenz/Krampfanfall akute Dyspnoe, Anurie	Dehydratation schwere Rachitis Hypoglykämie akutes Nierenversagen

Diagnostisches Vorgehen

- Die Diagnostik des De-Toni-Debré-Fanconi-Syndroms umfasst neben der meist typischen Anamnese und der körperlichen Untersuchung eine labormedizinische und sonografische Diagnostik.

Anamnese

- auffällige Schwangerschafts-/Geburtsanamnese
- Familienanamnese für Nieren-/Lebererkrankungen
- Wachstum (Perzentilenverlauf von Körperlänge und Körpergewicht)
- Ernährungsanamnese (Salzhunger?)
- erstes Auftreten
- Grunderkrankung (nephrologisch/onkologisch/endokrinologisch/gastroenterologisch)
- Medikamentenanamnese
- Knochenschmerzen/Knochenfrakturen
- Polydipsie (auffällig starkes Durstgefühl)

Körperliche Untersuchung

- Blutdruck (Hypotonie als Zeichen einer Dehydratation, Hypertonie als Zeichen eines Nierenversagens)
- Zeichen der Malnutrition
- Zeichen einer Rachitis (Fontanellenschluss, Zahnschmelzdefekte, Genua vara, Rosenkranz etc.)
- Zeichen einer Osteomalazie (alte Frakturen)
- Zeichen einer Myopathie (Muskelhypotonie)
- Hepatosplenomegalie?

- Ödeme (Nierenversagen)
- augenärztliche Untersuchung

Labor

- Blutuntersuchung:
  - hyperchlorämische metabolische Azidose
  - Hypophosphatämie bei normalem Parathormon und Kalzium
  - Hypokaliämie
  - Hypoglykämie
- Urinuntersuchung:
  - hohe Sammelmenge (Polyurie)
  - Hyperaminoazidurie
  - Glukosurie
  - Hyperkaliurie
  - Hyperphosphaturie
  - evtl. Proteinurie

Bildgebende Diagnostik

Sonografie

- Nachweis von Nierensteinen (Konkremente? Schallschatten? Twinkling?)
- Nachweis einer Nephrokalzinose

Röntgen

- Nachweis von Frakturen
- Nachweis einer Osteomalazie/Rachitis
- Nachweis von Nierensteinen

Differenzialdiagnosen

- Bevor die Diagnose eines primären Fanconi Syndroms gestellt wird, müssen alle sekundären Formen ausgeschlossen werden [1].
- Übersicht s. Tab. 212.2

Tab. 212.2 Differenzialdiagnosen des Fanconi-Syndroms.

Differenzialdiagnose (absteigend sortiert nach klinischer Relevanz)	Häufigkeit der Differenzialdiagnose im Hinblick auf das Krankheitsbild (häufig, gelegentlich, selten)	wesentliche diagnostisch richtungsweisende Anamnese, Untersuchung und/ oder Befunde	Sicherung der Diagnose
Tubulusdefekt bei nephrologischer Grunderkrankung, Z.n. Nierentransplantation, Chemotherapie oder Intoxikation	häufig	vielseitig, z.B. typische Intoxikationserscheinungen, Hautveränderungen etc.	Urindiagnostik, Medikamentenspiegel
nephropathische Zystinose	selten	Nierenversagen, Wachstumsretardierung, Kornealveränderungen	erhöhter Zystingehalt in den Leukozyten Genetik AR (autosomal-rezessiv): CTNS
Lowe-Syndrom	selten	Vitamin-D-resistente Rachitis, mentale Retardierung, Katarakt, Nierenversagen	Genetik XR (X-chormosomal-rezessiv): OCRL1
Fanconi-Bickel-Syndrom	selten	Malabsorption, Gedeihstörung	Genetik AR: GLUT2
Tyrosinämie Typ I	selten	Leberzirrhose, Gerinnungsstörung	Genetik AR: FAH

Differenzialdiagnose (absteigend sortiert nach klinischer Relevanz)	Häufigkeit der Differenzialdiagnose im Hinblick auf das Krankheitsbild (häufig, gelegentlich, selten)	wesentliche diagnostisch richtungsweisende Anamnese, Untersuchung und/ oder Befunde	Sicherung der Diagnose
primäre Hyperoxalurie Typ I	selten	Nephrolithiasis mit Nachweis von Kalziumoxalatsteinen, Leber-/Nierenversagen	Plasmaoxalatspiegel Genetik AR: AGXT
Galaktosämie	selten	Hepatomegalie, Katarakt	Genetik AR: GAL1PUT
Morbus Wilson	selten	Leberzirrhose, Gerinnungsstörung, Akutes Leberversagen	Kupferspiel/ Coeruloplasmin im Blut, Augen: Kayser-Fleischer-Ring Genetik AR: ATP7B
hereditäre Fruktoseintoleranz	selten	mentale Retardierung, Hypoglykämie, Koma	Genetik AR: ALDOB
Cytochrom-C-Oxidase-Mangel	selten	Multiorganversagen	Genetik: mitochondrial

Therapie

Therapeutisches Vorgehen

- Die Therapie erfolgt symptomatisch, primär durch Substitution des renalen Verlustes von Substanzen.
- Substitution gleichmäßig über den Tag verteilt
- Substitution von Wasser (1–3l/d zusätzlich)
- Substitution von Phosphat (1–3g/d)
- Ausgleich der Azidose durch Substitution von Natrium-/Kaliumbikarbonat bzw. -zitrat (15mmol/kg KG/d)
- Substitution von Vitamin D zur Verbesserung der intestinalen Phosphatresorption
- strenge Kontrolle der Serumspiegel von Kalzium, Phosphat und Parathormon (Cave: Nephrokalzinose)

Nachsorge

- sollte nach Möglichkeit in einem spezialisierten Zentrum erfolgen
- Der einzige kurative Ansatz bei chronischem Nierenversagen besteht in einer Nierentransplantation, was dauerhafte Kontrollen in einer Fachambulanz nach sich zieht.
- Bei bekannter Grunderkrankung (Stoffwechseldefekt, nephrologische oder onkologische Erkrankung) ist die dauerhafte Behandlung in einer pädiatrischen/internistischen Fachambulanz erforderlich.

Verlauf und Prognose

- Da die Erkrankung genetisch bedingt ist, kann die Therapie nur symptomatisch erfolgen.
- keine Spontanheilung möglich
- Unbehandelt kann das De-Toni-Debré-Fanconi-Syndrom zu einer chronisch terminalen Niereninsuffizienz mit anschließender Dialysebehandlung und Nierentransplantation führen.
- Minderwuchs, Entwicklungsverlangsamung, Knochenbrüche und verschiedene andere Mangelerscheinungen sind möglich.
- lebenslange Medikamenteneinnahme (Adhärenz!) erforderlich
- Prognose bei infantiler Form ohne Transplantation ungünstig
- bei adulter Form fast normale Lebenserwartung möglich

Prävention

- Vorbeugende Maßnahmen sind bei genetisch bedingten Erkrankungen nicht möglich.

Literatur

Quellenangaben

- [1] König J, Konrad M. Tubulopathien bei Kindern und Jugendlichen. In: Hoffmann G, Lentze M, Spranger J, Zepp F, Hrsg. Pädiatrie. Springer Reference Medizin. Berlin Heidelberg: Springer; 2015

Proximale renal-tubuläre Azidose

Rainer Büscher

Steckbrief

Bei der proximalen renal-tubulären Azidose handelt es sich um eine Störung der renalen Säure-Base-Regulation mit hohen Verlusten an Bikarbonat. Auffällig ist eine hyperchlorämische Azidose bei normaler Anionenlücke. Die Erkrankung tritt hereditär oder im Rahmen von Stoffwechselerkrankungen, Autoimmunerkrankungen oder Intoxikationen auf. Erste Symptome im Säuglingsalter können dauerhaftes Erbrechen mit Dehydratation, Polyurie oder Gedeihstörung sein. Häufig kann eine Entgleisung durch gastrointestinale Infekte getriggert werden. Therapeutisch müssen in den ersten Lebensjahren zum Ausgleich des Verlusts hohe orale Mengen an Bikarbonat substituiert werden. Die Prognose ist gut, da die orale Substitution aufgrund einer spontanen Besserungstendenz oft nach einigen Jahren sistiert werden kann.

Synonyme

- pRTA
- renal-tubuläre Azidose Typ II

Keywords

- pRTA
- renal-tubuläre Azidose Typ II
- hyperchlorämische Azidose
- Anionenlücke

Definition

Bei der proximalen renal-tubulären Azidose (pRTA) handelt es sich um eine Störung im proximalen Tubulus, wobei hohe Bikarbonatverluste durch die gestörte Rückresorption von Bikarbonat entstehen.

Epidemiologie

Häufigkeit

- unbekannt (isoliere hereditäre proximale renale tubuläre Azidose sehr selten, medikamentenbedingte pRTA relativ häufig)

Altersgipfel

- Säuglinge und Kleinkinder am häufigsten betroffen

Geschlechtsverteilung

- männlich : weiblich = 1:1

Prädisponierende Faktoren

- positive Familienanamnese bei hereditären Formen

Ätiologie und Pathogenese

- Die Erkrankung tritt hereditär oder erworben auf, oft im Rahmen eines Fanconi-Syndroms
- hereditär: Gendefekt des *SLC4A4*-Gens (autosomal-rezessiver oder autosomal-dominanter Erbgang) → Funktionsstörung des Na^+/Bikarbonat-Kotransporters → Verlust von

Bikarbonat → metabolische Azidose

- erworben: durch Medikamente hervorgerufen (z.B. Acetazolamid, Adefovir, Cidofovir, Ifosfamid, Topiramat, Valproinsäure, Aminoglykoside)

Symptomatik

- im Säuglingsalter/Kleinkindalter:
    - Gedeihstörung
    - Wachstumsretardierung/Kleinwuchs (überwiegend autosomal-rezessive Form)
    - geistige Behinderung
    - Augenanomalien (Bandkeratopathie, Katarakt, Glaukom)
    - Osteomalazie/Rachitis (überwiegend autosomal-dominante Form)
- im Schulkindalter:
    - Anorexie
    - Dehydratation

Diagnostik

Diagnostisches Vorgehen

- s. Abb. 213.1

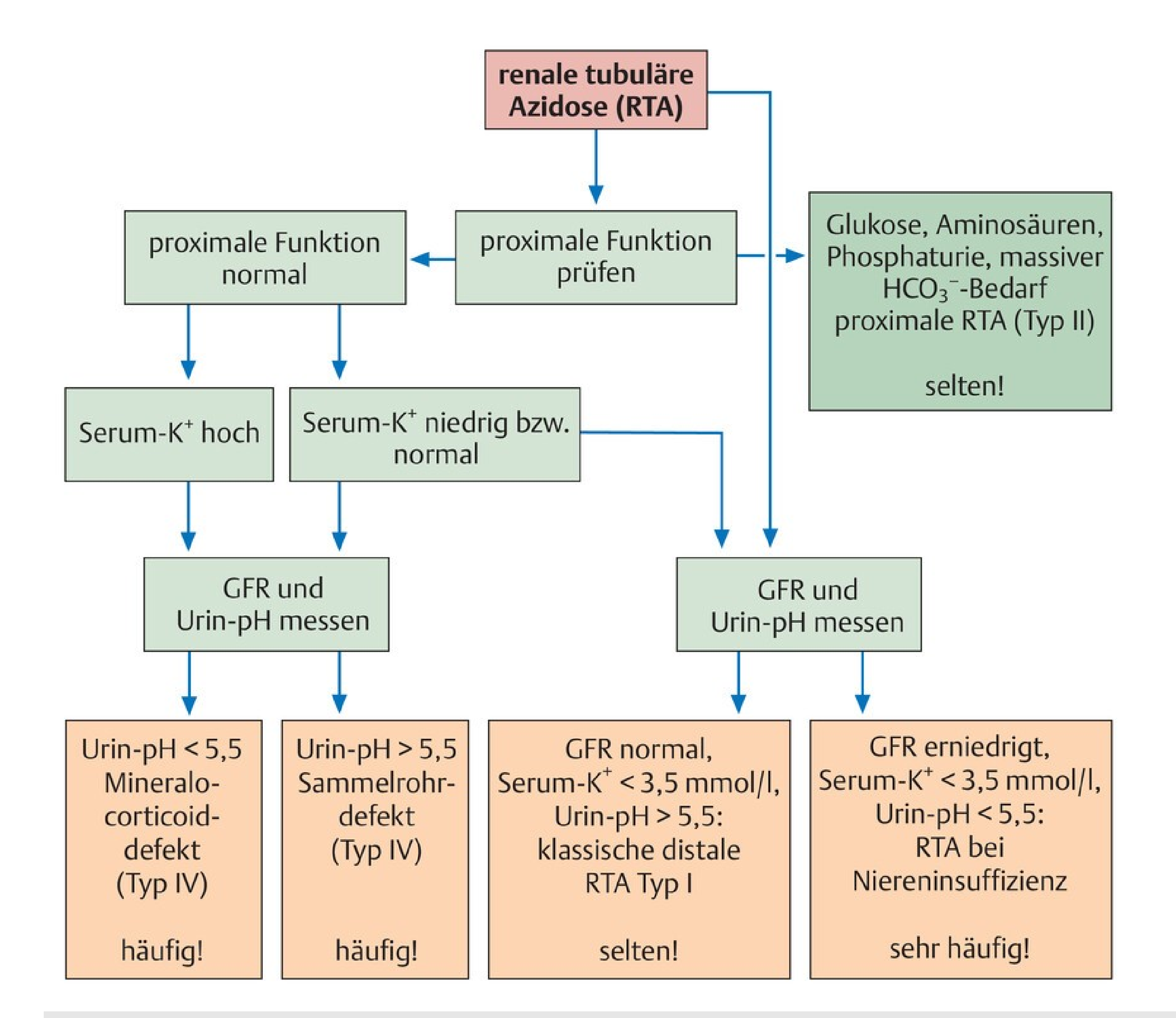


Abb. 213.1 Diagnostischer Algorithmus.

Labordiagnostik bei renal-tubulärer Azidose mit normaler Anionenlücke. GFR = glomeruläre Filtrationsrate.

(Quelle: Kettritz R, Luft F. Labordiagnostik. In: Alscher M, Böhler J, Kuhlmann U, Kunzendorf U, Luft F, Hrsg. Nephrologie. 6., vollständig überarbeitete und erweiterte Aufl. Stuttgart: Thieme; 2015)

(Quelle: Kettritz R, Luft F. Labordiagnostik. In: Alscher M, Böhler J, Kuhlmann U, Kunzendorf U, Luft F, Hrsg. Nephrologie. 6., vollständig überarbeitete und erweiterte Aufl. Stuttgart: Thieme; 2015)

Anamnese

- auffällige Schwangerschafts-/Geburtsanamnese
- Familienanamnese für Nieren-/Lebererkrankungen
- Wachstum (Perzentilenverlauf von Körperlänge und Körpergewicht)

- Ernährungsanamnese
- erstes Auftreten
- Grunderkrankung (nephrologisch/onkologisch/endokrinologisch/gastroenterologisch)
- Medikamentenanamnese
- Polydipsie (auffällig starkes Durstgefühl)

Körperliche Untersuchung

- Blutdruck (Hypotonie als Zeichen einer Dehydratation)
- Hautturgor reduziert/Fontanelle unter Niveau (Zeichen der Dehydratation)
- Zeichen der Malnutrition
- Zeichen einer Rachitis (Fontanellenschluss, Zahnschmelzdefekte, Genua vara, Rosenkranz etc.)

Labor

- BGA: Nachweis einer hyperchlorämischen Azidose bei normaler Anionenlücke
- im Urin: Nachweis einer erhöhten fraktionellen HCO_3^--Ausscheidung
- Berechnung der Anionenlücke: $([Na^+] + [K^+]) – ([Cl^-] + [HCO_3^-])$
- Referenzbereich: zwischen 3 und 11mmol/l
    - vergrößerte Anionenlücke ab 11mmol/l
    - verkleinerte Anionenlücke bei <3mmol/l
- vergrößerte Anionenlücke:
    - Ketoazidose
    - Lakatazidose
    - Urämie
    - Vergiftungen
- hyperchlorämische Azidose mit normaler Anionenlücke, Subtraktionsazidose (Verlust von Bikarbonat wird durch einen Anstieg der Cl^--Ionen ausgeglichen. Da diese in der Berechnung der Anionenlücke berücksichtigt werden, kommt es zu keiner Veränderung der Anionenlücke.)
    - Diarrhö
    - renaler Verlust von HCO_3^- (tubuläre Azidose)
    - renale Funktionsstörung (Nierenversagen)
    - Hyperalimentation durch totale parenterale Ernährung
- verkleinerte Anionenlücke (selten):
    - z.B. multiples Myelom
    - niedriges Serumalbumin

Histologie, Zytologie und klinische Pathologie

Molekulargenetische Diagnostik

- Mutationsanalyse: Gendefekt des SLC4A4-Gens

Differenzialdiagnosen

- s. Tab. 213.1

Tab. 213.1 Differenzialdiagnosen von hyperchlorämischen metabolischen Azidosen.

Differenzialdiagnose (absteigend sortiert nach klinischer Relevanz)	Häufigkeit der Differenzialdiagnose im Hinblick auf das Krankheitsbild (häufig, gelegentlich, selten)	wesentliche diagnostisch richtungsweisende Anamnese, Untersuchung und/ oder Befunde	Sicherung der Diagnose
extrarenal	häufig	Bikarbonatverlust; Diarrhö, Drainagen	Plasmabikarbonat: 15–22mmol/l Anionenlücke: normal Urin-Anionenlücke: negativ Urin-pH <5,5 Serumkalium: reduziert
RTA Typ1	gelegentlich nach NTx, sonst eher selten	verminderte distale Urinansäuerung; SLE, Z.n. NTx	Plasmabikarbonat: <10–12mmol/l Anionenlücke: normal Urin-Anionenlücke: positiv Urin-pH >5,5 Serumkalium: reduziert
RTA Typ4	gelegentlich	Mineralkortikoidmangel; Diabetes, CNI, ACE-Hemmer, Spironolacton	Plasmabikarbonat: 15–22mmol/l Anionenlücke: normal Urin-Anionenlücke: positiv Urin-pH variabel Serumkalium: erhöht
Ausschluss weiterer vererbarer proximaler Tubulopahtien, z.B. okulozerebrorenales Syndrom, Dent-Erkrankung, Glykogenspeicherkrankheit	sehr selten		

ACE = Angiotensin-Converting-Enzym, CNI = chronisches Nierenversagen, NTx = Nierentransplantation, SLE = systemischer Lupus erythematodes.

Therapie

Therapeutisches Vorgehen

- Therapie abhängig von der Ätiologie
- genetisch bedingte pRTA: lebenslange (orale) Substituion von Bikarbonat, große Mengen von bis zu 10–15mmol/kg/d anfänglich im Kindesalter erforderlich
- Hydrochlorothiazid (25–50mg/d): Verbesserung der Reabsorption von Bikarbonat und damit Einsparung
- evtl. bei Kaliumverlusten Substitution von Kaliumbikarbonatsalzen
- Medikamenten-induziert: Absetzen des entsprechenden Medikaments

Verlauf und Prognose

- Prognose bei entsprechender Behandlung günstig

Prävention

- keine vorgeburtliche Diagnostik
- keine genetische Beratung bei sporadischen Verläufen, aber bei automal-dominantem bzw. autosomal-rezessiven Erbgängen möglich

Literatur

Literatur zur weiteren Vertiefung

- [1] Kettritz R, Luft F. Labordiagnostik. In: Alscher M, Böhler J, Kuhlmann U, Kunzendorf U, Luft F, Hrsg. Nephrologie. 6. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2015

- [2] König J, Konrad M. Tubulopathien bei Kindern und Jugendlichen. In: Hoffmann G, Lentze M, Spranger J, Zepp F, Hrsg. Pädiatrie. Springer Reference Medizin. Berlin Heidelberg: Springer; 2015

Bartter-Syndrom

Rainer Büscher

Steckbrief

Das Bartter-Syndrom (BS) ist eine seltene, autosomal-rezessiv vererbte Tubulopathie mit Salzverlust, die durch eine hypokaliämische metabolische Alkalose charakterisiert ist. Klinisch unterscheidet man ein antenatales vom klassischen Bartter-Syndrom, das im frühen Kindesalter auftritt. Abhängig vom Genotyp und dem betroffenen Transportprotein werden fünf unterschiedliche Typen unterschieden. Während beim antenatalen oder infantilen BS (Typ I, II, IV) Polyhydramnion, Frühgeburtlichkeit, Hyperkalziurie, Nephrokalzinose und Innenohrschwerhörigkeit (Typ IV) dominieren, imponiert das klassische BS (Typ III oder IV) mehr durch Polyurie/Polydipsie, Dehydratation und eine Gedeihstörung. Kaliumsupplementierung, Indometacin und kaliumsparende Diuretika bilden die therapeutischen Eckpfeiler.

Synonyme

- neonatales (antenatales) Bartter-Syndrom
- klassisches Bartter-Syndrom
- Salzverlust-Tubulopathie
- Hyper-Prostaglandin-E-Syndrom

Keywords

- Hypokaliämie
- metabolische Alkalose
- antenatales Bartter-Syndrom
- Hyper-Prostaglandin-E-Syndrom
- Nephrokalzinose
- Taubheit
- Tubulopathie
- Salzverlust

Definition

Das Bartter-Syndrom ist eine seltene Tubulopathie mit Salzverlust, die den aufsteigenden Ast der Henle-Schleife in der Niere betrifft und mit einer hypokaliämischen metabolischen Alkalose einhergeht.

Epidemiologie

Häufigkeit

- 1–9:1000000

Altersgipfel

- pränatal auftretend (antenatales Bartter-Syndrom)
- Manifestation von Säuglings- bis Kleinkindesalter (0–5. Lebensjahr; klassisches Bartter-Syndrom)

Geschlechtsverteilung

- männlich : weiblich = 1:1

Prädisponierende Faktoren

- Prädisponierende Faktoren außerhalb der genetischen Prädisposition sind nicht bekannt.

Ätiologie und Pathogenese

- erstmals 1962 von dem US-Amerikaner Frederic Bartter (1914–1983) beschrieben
- Beim BS liegt eine gestörte Rückresorption von Natrium, Kalium und Chlorid in der Henle-Schleife vor (Abb. 214.1).
- Von den genetischen Varianten des BS werden vier autosomal-rezessiv vererbt.
- Krankheitsursächlich sind homozygote oder compound-heterozygote Mutationen in jeweils einem der betroffenen Gene, die für Proteine codieren, die am Chloridtransport der aufsteigenden Schleife („thick ascending limp“, TAL) oder dem distalen konvoluten Tubulus („distal convoluted tubule“, DCT) beteiligt sind.
- Eine einen Kalziumrezeptor betreffende Variante (Typ V) wird autosomal-dominant vererbt und wird durch Mutationen im extrazellulären CASR-Gen (CASR: „calcium-sensing-receptor“) verursacht.
- Bis heute sind fünf genetische Typen des Bartter-Syndroms beschrieben, aber nur zwei klinisch unterscheidbare Typen: Das antenatale und das klassische Bartter-Syndrom.

Antenatales Bartter-Syndrom/Hyper-Prostaglandin-E-Syndrom

- Defekt des Natrium-2-Chlorid-Kalium-Kotransporters (NKCC2): laborchemische Imitation von Furosemid → Rückresorption von Na-Ionen ↓ → Hypotonie; Katecholaminausschüttung ↑ und hyperreninämischer Hyperaldosteronismus
- Defekt des apikalen Kaliumkanals (ROMK): resorbiertes Kalium kann nicht zurück ins tubuläre Lumen → Salzresorption im TAL ↓
- Barttin-Defekt: schwerste Subform; Untereinheit der beiden Chloridkanäle ClC-Ka und ClC-Kb (auch im Innenohr exprimiert!); Salzresorption im TAL und DCT ↓

Klassisches Bartter-Syndrom

- weniger schwer ausgeprägter Phänotyp als beim antenatalen Bartter-Syndrom, da alternative Chloridkanäle existieren
- defekter Choridkanal ClC-Kb: Chloridaustritt aus Tubuluszellen des TAL/DCT ↓

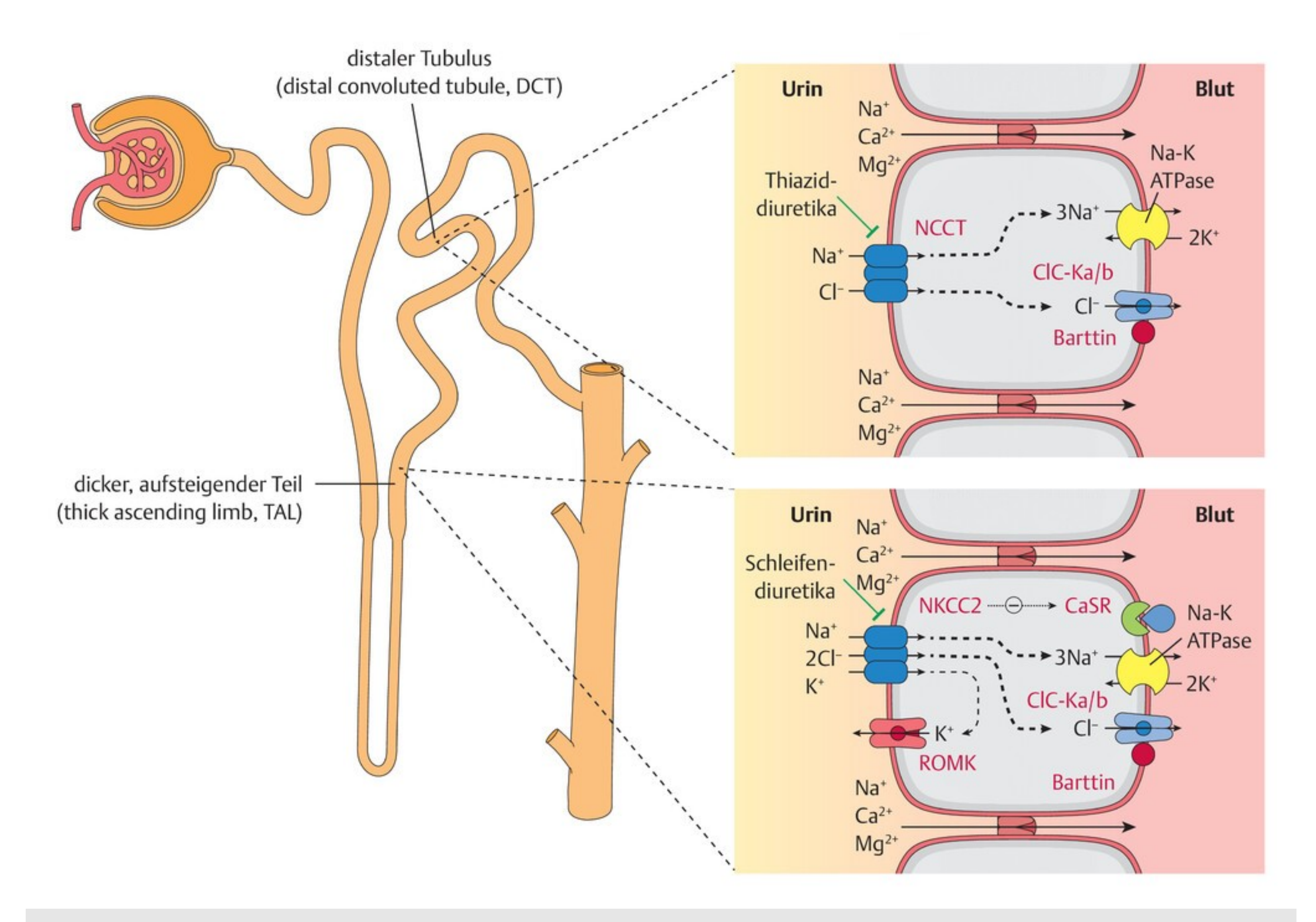


Abb. 214.1 Elektrolytreabsorption und beteiligte Transportproteine.

Schematische Darstellung der Elektrolytreabsorption im TAL und DCT des Nephrons.

Klassifikation und Risikostratifizierung

- s. Tab. 214.1

Tab. 214.1 Klinische Manifestation bei unterschiedlichen Genotypen des Bartter-Syndroms.

Typ	Gen/ Protein	Defekt	Erbgang	Klinischer Befund
I	*SLC2AI* (NKCC2)	defekter Na-K-2Cl-Kotransporter	AR	antenatales Bartter-Syndrom; Frühgeburtlichkeit; Polyhydramnion; Hyperkalziurie; Nephrokalzinose; hypokaliämische Alkalose; Hyposthenurie; Polyurie
II	*KCNJI* (ROMKI)	defekter luminaler Kaliumkanal	AR	antenatales Bartter-Syndrom; Frühgeburtlichkeit; Polyhydramnion; Hyperkalziurie; Nephrokalzinose; hypokaliämische Alkalose; Hyposthenurie; Polyurie; initial transiente Hyperkaliämie
III	*CLCNKB* (CLC-Kb)	defekter basolateraler Cl-Kanal	AR	klassisches Bartter-Syndrom (0–5 LJ); klinisch sehr variabel; Hypokaliämie, hypochlorämische Alkalose; leichte Hypomagnesiämie; Gedeihstörung; selten auch Nephrokalzinose
IVa	*BSND* (Barttin)	defekte Barttin-Insertion	AR	antenatales Bartter-Syndrom; Frühgeburtlichkeit; Polyhydramnion; Innenohrschwerhörigkeit; Hypokaliämie; hypochlorämische Alkalose; Hypomagnesiämie; gelegentlich auch Nephrokalzinose; chronisches Nierenversagen
IVb	*CLCNKA* (CLC-Ka) *CLCNKB* (CLC-Kb)	defekter CLC-Ka/ CLC-Kb-Transporter	AR	antenatales Bartter-Syndrom; Frühgeburtlichkeit; Polyhydramnion; Innenohrschwerhörigkeit; Hypokaliämie; hypochlorämische Alkalose
V	*CaSR* (CaSR)	inhibiert NKCC2 und ROMK	AD	Hypokalzämie; Hypokaliämie; Hypomagnesiämie; Nephrokalzinose; Hypoparathyreoidismus
transientes antenatales BS	*MAGE-D2* (MAGE-D2)		XLR	antenatales Auftreten; transienter Salzverlust; Polyhydramnion

AR: autosomal-rezessiv; AD: autosomal-dominant; XLR: X-linked rezessiv

Symptomatik

Antenatales Bartter-Syndrom

- Frühgeburtlichkeit
- pränatales Polyhydramnion (>2l Flüssigkeit)
- intrauterine Wachstumsverzögerung
- Innenohrschwerhörigkeit
- Nephrokalzinose
- Symptome eines chronischen Nierenversagens
- Polyurie
- Dehydratation
- Erbrechen

Klassisches Bartter-Syndrom

- meist unauffällige Neonatalperiode
- meist mildere Krankheitssymptome
- Verlangen/Hunger nach Kochsalz
- Gedeihstörung im Kleinkindesalter
- Hypotonie
- Muskelkrämpfe
- Muskelhypotonie
- Zittern
- Kopfschmerzen
- Schwindelanfälle
- Verwirrtheit

- Magenkrämpfe
- Gelenkschmerzen
- selten Nephrokalzinose

Diagnostik

Diagnostisches Vorgehen

- Verdacht besteht bei charakteristischen Symptomen oder Nachweis einer metabolischen Alkalose und Hypokaliämie und meistens normalem Blutdruck (Abb. 214.2).

> **Cave:**
>
> Angeborene Tubulopathien mit Salzverlust müssen bei Elektrolyt- und Wasserentgleisungen vor allem in der Neonatalzeit ursächlich in Betracht gezogen werden!

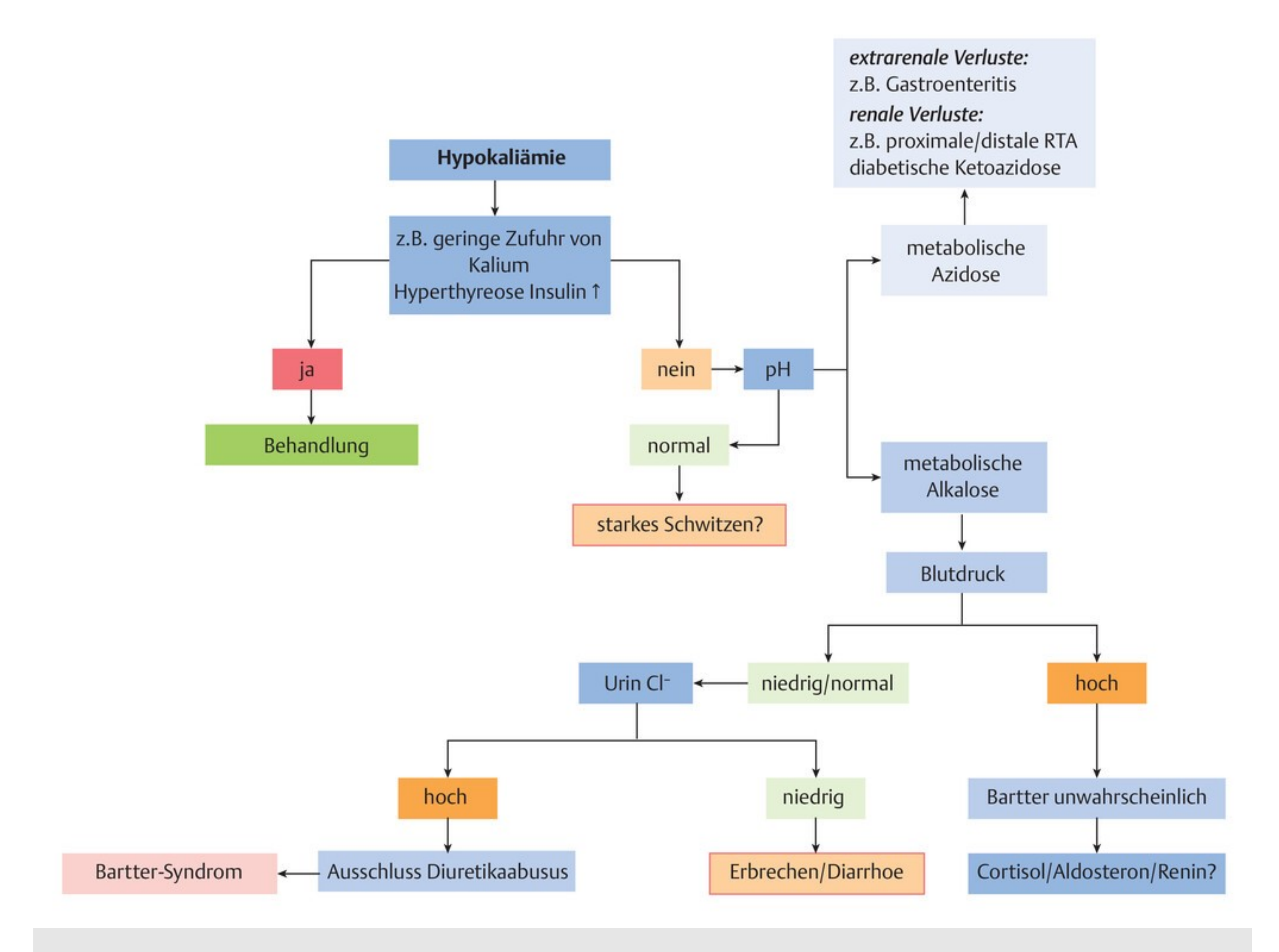


Abb. 214.2 Diagnostischer Algorithmus bei V.a. Bartter-Syndrom.

[1].

Anamnese

- auffällige Schwangerschafts-/Geburtsanamnese
- Polyhydramnion (>2l Flüssigkeit)
- intrauterine Wachstumsretardierung
- positive Familienanamnese in Bezug auf Tubulopathien
- familiäre (Innenohr-)Schwerhörigkeit
- familiäre Nephrokalzinose
- Gedeihstörung
- erstes Auftreten von Krankheitssymptomen
- Polydipsie (auffällig starkes Durstgefühl)
- Salzhunger?

Körperliche Untersuchung

- Gedeihstörung (Perzentilen)
- Hautturgor/Flüssigkeitsstatus

- Zeichen einer chronischen Nierenerkrankung (Knochendeformität etc.)
- muskuläre Hypotonie

Labor

- Blutgasanalyse, pH-Wert und Bikarbonat
- Plasmaelektrolyte
- Magnesium- und Kalziumspiegel
- Renin und Aldosteron
- Urindiagnostik: Elektrolyte, Ausscheidung von Kalzium und Magnesium

Mikrobiologie

Molekularbiologie

- Genotypisierung und humangenetische Beratung bei familiärer Belastung sinnvoll
- s. auch Tab. 214.1

Bildgebende Diagnostik

Sonografie

- Ausschluss einer Nephrokalzinose (Abb. 214.3)

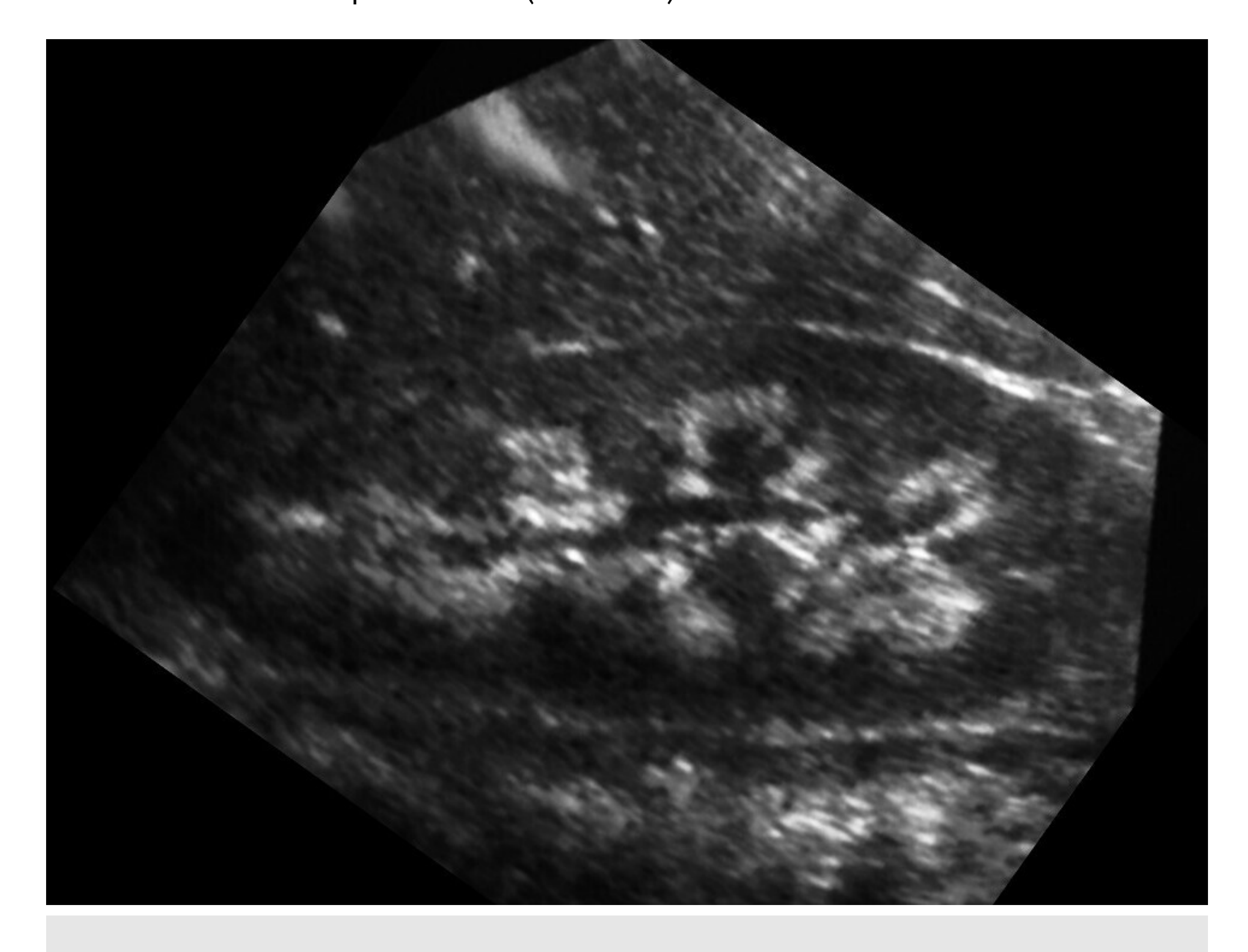


Abb. 214.3 Nephrokalzinose.

Medulläre Nephrokalzinose IIA/IIB bei einem Frühgeborenen der 34+5 SSW mit antenatalem Bartter-Syndrom.

Instrumentelle Diagnostik

24-Stunden-Blutdruckmessung

- meist Nachweis einer Hypotonie

Audiometrie/HNO-ärztliche Untersuchung

- Ausschluss einer Innenohrschwerhörigkeit

Histologie, Zytologie und klinische Pathologie

Molekulargenetische Diagnostik

- Sicherung der Diagnose mittels Sequenzierung (s. Tab. 214.1)

Differenzialdiagnosen

- s. Tab. 214.2

Tab. 214.2 Differenzialdiagnosen des Bartter-Syndroms.

Differenzialdiagnose (absteigend sortiert nach klinischer Relevanz)	Häufigkeit der Differenzialdiagnose im Hinblick auf das Krankheitsbild (häufig, gelegentlich, selten)	wesentliche diagnostisch richtungsweisende Anamnese, Untersuchung und/ oder Befunde	Sicherung der Diagnose
Gitelman-Syndrom	selten	unspezifische Symptome (Muskelschwäche, Tetanien, Müdigkeit) meistens erst im Schulalter	Genetik; Hypomagnesiämie und Hypokalziurie
Diabetes insipidus centralis	selten	unzureichende ADH-Sekretion; sekundär bei ZNS-Tumoren auftretend oder idiopathisch; Polyurie und Polydipsie	Serum: ADH ↓, Na^+ ↑, Osmolalität ↑; Urin: Na^+ ↓, Osmolalität ↓; Beweis durch Durstversuch und Desmopressin-Test
Diabetes insipidus renalis	sehr selten	fehlendes renales Ansprechen auf ADH; Polyurie und Polydipsie	Serum: ADH ↔, Na^+ ↑, Osmolalität ↓; Urin: Na^+ ↓, Osmolalität ↓; Beweis durch Durstversuch und Desmopressin-Test

Therapie

Therapeutisches Vorgehen

- Tubulusdefekte der Niere sind in der Regel nicht korrigierbar, daher muss die Behandlung lebenslang erfolgen!
- Behandlungsziel ist die Korrektur des gestörten Flüssigkeits-, Elektrolyt- und Hormonhaushalts. Verluste über den Urin (Magnesium und Kalium) sollten regelmäßig bestimmt und oral korrigiert werden.
- Steigerung der Trinkmenge

Pharmakotherapie

- orale Kaliumsupplementierung
- kaliumsparende Diuretika
- Indometacin
- bei chronischer Niereninsuffizienz unter anderem Behandlung mit Erythropoetin und Wachstumshormon
- s. Tab. 214.3

> **Cave:**
>
> Bei kleinen Kindern, aber auch allgemein bei Stresssituationen (zusätzliche Erkrankungen, Operationen, Trauma) kommt es schneller zu Elektrolytverschiebungen/-entgleisungen, sodass eine intravenöse Behandlung erforderlich werden kann.

Tab. 214.3 Behandlungsoptionen und Anwendungsbegrenzungen beim Bartter-Syndrom.

Behandlungsziel	Medikament/Wirkstoff	Limitationen der Anwendung – kritische Reflexion
Korrektur der Hypokaliämie	KCl-Lösungen	Größere Mengen müssen bei Säuglingen meist über eine Ernährungssonde substituiert werden; bei größeren Kindern später orale Substitution über Kapseln leichter möglich.

ACE = Angiotensin-Converting-Enzym, ENaC = epithelialer Natriumkanal, GFR = glomeruläre Filtrationsrate, KCl = Kaliumchlorid, NSAID = nonsteroidal anti-inflammatory drug = nichtsteroidales Antirheumatikum.

Behandlungsziel	Medikament/Wirkstoff	Limitationen der Anwendung – kritische Reflexion
Korrektur der Hypokaliämie durch K^+-sparende Diuretika	Spironolacton (Aldosteronrezeptorblocker)	bei Hypokaliämie niedrigere Aldosteron-Spiegel möglich Cave: Gynäkomastie
Korrektur der Hypokaliämie durch K^+-sparende Diuretika	Amilorid (ENaC-Blocker)	besser wirksam als Spironolacton
Korrektur der Hypokaliämie; Behandlung einer möglichen Proteinurie	niedrig dosierte ACE-Hemmer; Angiotensinrezeptorblocker	Cave: Verstärkung einer vorbestehenden Hypotonie; kein Einsatz bei akutem Nierenversagen
Reduktion der GFR („chemische Nephrektomie")	NSAIDs, z.B. Indometacin	Cave: gastrointestinale Nebenwirkungen; potenzielle Nephrotoxizität; Risiko-Nutzen-Abwägung bei pränataler Behandlung

ACE = Angiotensin-Converting-Enzym, ENaC = epithelialer Natriumkanal, GFR = glomeruläre Filtrationsrate, KCl = Kaliumchlorid, NSAID = nonsteroidal anti-inflammatory drug = nichtsteroidales Antirheumatikum.

Verlauf und Prognose

Antenatales Bartter-Syndrom

- Frühgeburtlichkeit mit evtl. daraus resultierenden Problemen
- postpartal oft lebensbedrohliche Polyurie und Dehydratation
- innerhalb weniger Wochen Entwicklung einer Nephrokalzinose aufgrund der Hyperkalziurie
- Patienten mit Barttin-Defekten zeigen die schwersten Verläufe, meist mit Innenohrschwerhörigkeit und Entwicklung einer chronischen Niereninsuffizienz.

Klassisches Bartter-Syndrom

- phänotypisch deutlich milder verlaufend als antenatales Bartter-Syndrom
- selten Nephrokalzinose
- selten Entwicklung einer chronischen Niereninsuffizienz

Prävention

- Eine humangenetische Beratung und molekulare Pränataldiagnostik sollten Müttern von betroffenen Kindern vor einer erneuten Schwangerschaft oder heterozygoten Verwandten angeboten werden.

Literatur

Quellenangaben

- [1] Cunha TDS, Heilberg IP. Bartter syndrome: causes, diagnosis, and treatment. Int J Nephrol Renovasc Dis 2018; 11: 291–301

Literatur zur weiteren Vertiefung

- [1] König J, Konrad M. Tubulopathien bei Kindern und Jugendlichen. In: Hoffmann G, Lentze M, Spranger J, Zepp F, Hrsg. Pädiatrie. Springer Reference Medizin. Berlin Heidelberg: Springer; 2015
- [2] Quigley & Saland. Transient antenatal Bartter's syndrome and x-linked polyhydramnios: insights from the genetics of a rare condition. Kidney Int 2016; 90: 721–723
- [3] Seyberth HW, Schlingmann KP. Bartter- and Gitelman-like syndromes: salt-losing tubulopathies with loop or DCT defects. Pediatr Nephrol 2011 26: 1789–1802

Wichtige Internetadressen

- NAKOS Nationale Kontakt- und Informationsstelle zur Anregung und Unterstützung von Selbsthilfegruppen: www.nakos.de
- https://schon-mal-an-selbsthilfegruppen-gedacht.de

Diabetes insipidus renalis

Rainer Büscher

Steckbrief

Hinter dem Krankheitsbild des Diabetes insipidus verbirgt sich eine Unfähigkeit zur Konzentrierung des Urins mit konsekutiver Störung des Wasserhaushalts. Ursächlich ist ein Nichtansprechen der Nierentubuli auf das antidiuretische Hormon Argininvasopressin (ADH). Dies kann entweder durch eine fehlende Freisetzung von Vasopressin aus der Hypophyse (Diabetes insipidus centralis), oder die fehlende Vasopressinwirkung an der Niere (Diabetes insipidus renalis) bedingt sein. Zu den Symptomen gehören eine Polyurie von 4–10l/d, eine zwanghafte Polydipsie, Fieber, Obstipation und die akute hypernatriämische Dehydratation. Therapeutisch kommen neben der rein kausalen Behandlung auch Thiaziddiuretika oder Antiphlogistika zum Einsatz.

Synonyme

- nephrogener Diabetes insipidus

Keywords

- Diabetes insipidus renalis
- Diabetes insipidus centralis
- antidiuretisches Hormon (ADH)
- Durstversuch

Definition

Der Diabetes insipidus renalis ist eine selten auftretende Erkrankung mit ADH-Mangel, die klinisch durch eine ausgeprägte Polyurie von über 4l/d und Polydipsie charakterisiert ist.

Epidemiologie

Häufigkeit

- Prävalenz bei Neugeborenen: 1–9:1000000

Altersgipfel

- familiäre Formen sehr selten mit verzögertem Beginn im Kleinkindesalter, sonst kein spezifischer Altersgipfel

Geschlechtsverteilung

- männlich : weiblich = 1:1
- X-chromosomale Form manifestiert sich nur im männlichen Geschlecht!

Prädisponierende Faktoren

- seltene, familiäre Formen

Ätiologie und Pathogenese

- Man unterscheidet zentrale (Diabetes insipidus centralis) und renale Formen (Diabetes insipidus renalis), ferner erworbene und seltene familiäre Formen.
- Pathophysiologie s. Abb. 215.1

Zentrale Form

- Erkrankungen des Hypothalamus oder Hypophysenstils (ursächlich sind posttraumatische oder postoperative Erkrankungen, Tumoren/Metastasen oder entzündliche Erkrankungen)
- Diabetes insipidus (DI) häufiges Frühsymptom bei Kraniopharyngeomen
- partielle (kompensierte) Formen möglich
- klinisches Bild erst bei 80–90%iger Zerstörung der ADH-sezernierenden Neurone
- klinisches Ausmaß der Polyurie hängt nur von der Zahl der verbliebenen, funktionstüchtigen Neurone ab

- familiäre Formen autosomal-dominant vererbt mit verzögertem Beginn im Kleinkindesalter

Renale Form

- angeborene oder erworbene Form einer ADH-Endorganresistenz
- ursächlich sind zahlreiche Mutationen im *AVPR2*-Gen (X-chromosomal-rezessiv vererbt, nur Jungen betroffen; Konduktorinnen können gelegentlich gering polyurisch und polydiptisch sein)
- beim selteneren, autosomal-rezessiven Erbgang Frauen und Männer gleich betroffen; ursächlich hier meistens Mutationen des *AQP2*-Gens
- erworbene, mildere Form des Diabetes insipidus renalis deutlich häufiger als kongenitale Form; ursächlich hier z.B. Lithium-Intoxikationen oder eine Hypokaliämie oder Hyperkalzämie-induzierte Einschränkung der renalen Konzentrationskapazität



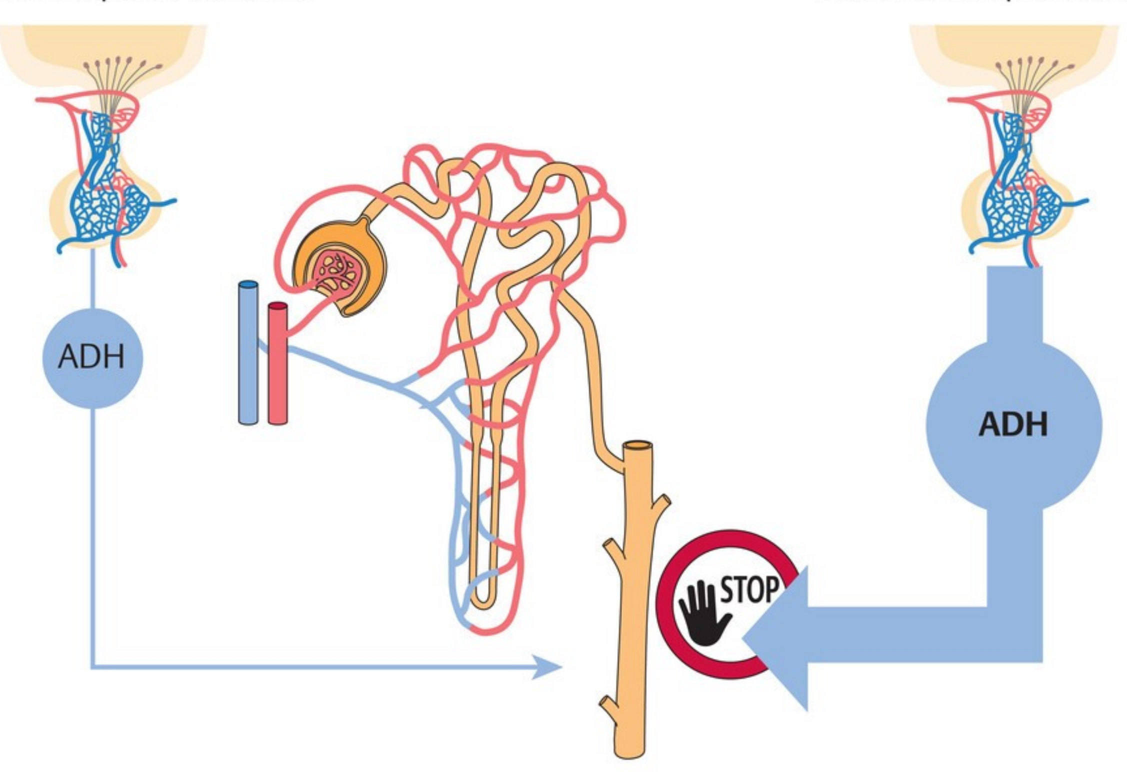


Abb. 215.1 Pathophysiologie des Diabetes insipdius.

Beim Diabetes insipidus centralis findet keine oder nur eine deutlich verminderte ADH-Ausschüttung statt, während aufgrund eines defekten Vasopressinrezeptors die ADH-Wirkung beim Diabetes insipidus renalis vermindert ist. Aufgrund der gestörten Wasserrückresorption bleibt bei beiden Erkrankungen daher die Harnosmolalität konstant niedrig, während die Plasmaosmolalität ansteigt. Die diagnostische Unterscheidung zwischen beiden Erkrankungen ist durch einen Desmopressin-Test möglich.

Symptomatik

- klassische Symptomtrias: Polyurie (>4l/d), zwanghafte Polydipsie und Asthenurie
- Nykturie
- Dehydratation!
- Obstipation
- Symptome werden mit zunehmendem Alter meistens milder! (feste Nahrung und freier Zugang zu Wasser)
- Schlaflosigkeit und Müdigkeit am Tag
- seltener Hypernatriämie
- „Durstfieber“ (morgens meistens am höchsten)
- Mundtrockenheit
- Sehstörungen
- obstruktive Uropathie (Dilatation der Harnwege)

> **Cave:**
>
> Bei Kindern bedingt ein unbehandelter Diabetes insipidus renalis eine hypernatriäme Dehydratation und Hyperthermie! Mehrmalige Episoden können auch zu mentaler Retardierung führen.
>
> Eine fehlende Nykturie schließt einen Diabetes insipidus praktisch aus!

Diagnostik

- Säuglinge mit Verdacht auf einen Diabetes insipidus müssen aufgrund der drohenden Dehydratation notfallmäßig abgeklärt und versorgt werden; bei hohem Fieber muss ein anderes septisches Krankheitsbild notfallmäßig ausgeschlossen werden.
- Kinder und Jugendliche mit Verdacht auf einen Diabetes insipidus sollten einem pädiatrischen Endokrinologen oder Nephrologen vorgestellt werden.
- Bei extremem Durst und Polyurie und einer Serumosmalität von >295mOsmol/kg ist eine Vorstellung innerhalb von Tagen/wenigen Wochen ausreichend. Bei bekanntem DI und Nachweis einer Hypernatriämie muss die Vorstellung notfallmäßig am gleichen Tag erfolgen.

Diagnostisches Vorgehen

- s. Abb. 215.2

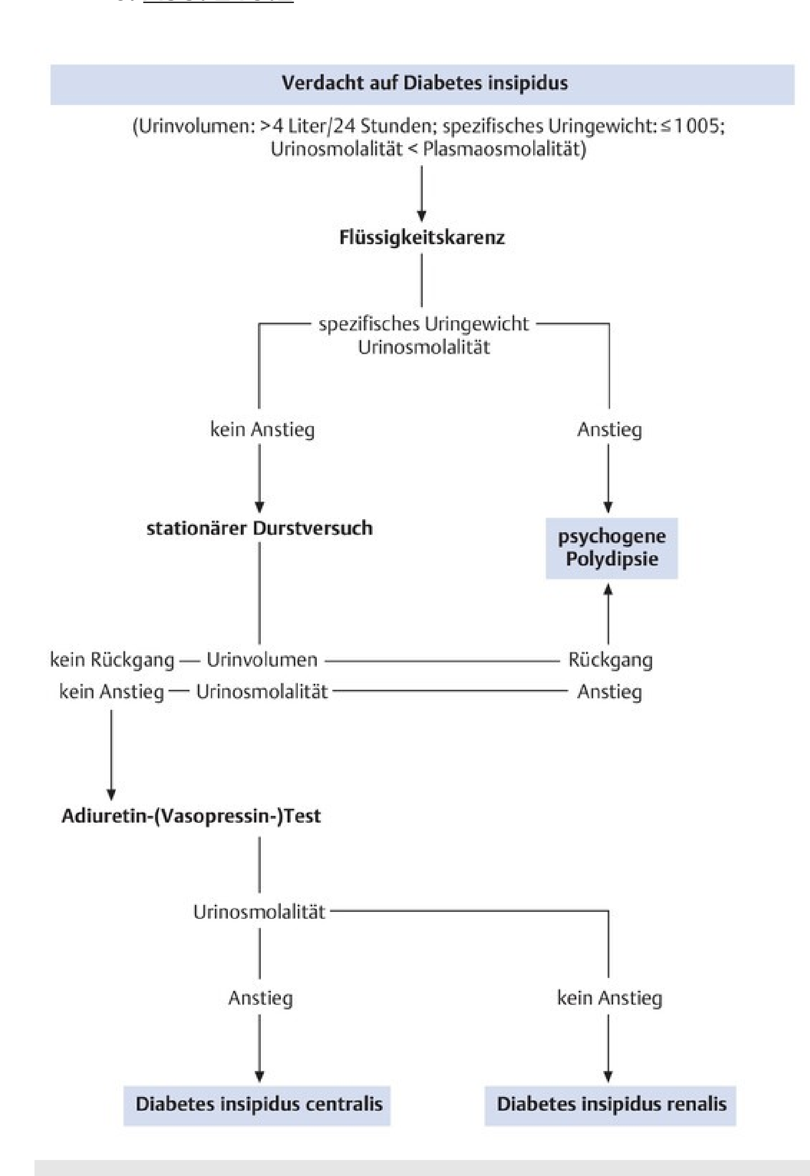


Abb. 215.2 Diagnostischer Algorithmus bei Verdacht auf Diabetes insipidus.

(Quelle: Herrmann F, Müller P, Lohmann T, Wallaschofski H, Karger S, Wiesner T. Labor. In: Herrmann F, Müller P, Lohmann T, Wallaschofski H, Karger S, Wiesner T, Hrsg. Endokrinologie für die Praxis. 7. aktualisierte und überarbeitete Aufl. Stuttgart: Thieme; 2014)

(Quelle: Herrmann F, Müller P, Lohmann T, Wallaschofski H, Karger S, Wiesner T. Labor. In: Herrmann F, Müller P, Lohmann T, Wallaschofski H, Karger S, Wiesner T, Hrsg. Endokrinologie für die Praxis. 7. aktualisierte und überarbeitete Aufl. Stuttgart: Thieme; 2014)

Anamnese

Säuglinge

- trockene Haut
- eingesunkene große Fontanelle

- stehende Hautfalten
- unklares Fieber
- Hypotonie
- anhaltende Unruhe, anhaltendes Schreien
- große Urinmengen (Wie häufig müssen die Windeln gewechselt werden?)

Kleinkinder

- ständiges Wasserlassen, auch sekundäre Enuresis (diurna et nocturna)
- zwanghaftes Trinken, auch nachts
- Hypotonie

Schulkinder und jugendliche Patienten

- zwanghaftes Trinken und quälender Durst tags und nachts
- Trinkmenge >4l/d
- oft plötzlich eintretende Symptomatik
- große Volumina wasserklaren Urins
- Nykturie
- Hypotonie
- Obstipation
- Leistungsabfall, labile Psyche
- Kopfschmerzen
- Sehstörungen (z.B. bei Hirntumoren)
- Medikamentenanamnese (z.B. Lithium)
- Traumata
- neurochirurgische Eingriffe
- chronische Nierenerkrankung
- familiäre Belastung

> **Cave:**
>
> Fehlendes nächtliches Trinken und Wasserlassen schließen einen Diabetes insipidus aus, egal welcher Genese!

Körperliche Untersuchung

Säuglinge

- Körpertemperatur
- eingesunkene Fontanelle
- stehende Hautfalten

Kinder

- Exsikkose
- Hinweise auf eine Sehstörung
- ausgiebige neurologische Untersuchung (Hinweis auf Hirntumor; neurologische Ausfälle)

Labor

- Messung des Urinvolumens (>4l/24h) und der Trinkmenge (Trinkprotokoll über 24h); Messung an mindestens 2 Tagen nach Absetzen diuretischer/antidiuretischer Medikamente
- parallel dazu: Messung von Serumnatrium und -kalium, Kalzium, Harnstoff, Kreatinin,

Glukose im Serum und Urin, Serum- und Urinosmolalität

- spezifisches Uringewicht: spontan ≤1005, nach Flüssigkeitskarenz ≤1008
- Urinosmolalität ↓, kein Anstieg nach Flüssigkeitskarenz
- Plasmaosmolalität ↑
- Bei Ausschluss anderer Ursachen der Polyurie (Hyperglykämie, Elektrolytstörungen mit Hypokaliämie oder Hyperkalzämie, chronisches Nierenversagen, polyurisches Nierenversagen) sollte eine weiterführende Diagnostik erfolgen!
- Durstversuch:
  - 6–8h Trinkpause (z.B. ab Mitternacht), ab 8.00 Uhr werden dann in 2-stündigen Abständen Urinvolumen, Urinosmolalität, Körpergewicht, Blutdruck und Puls gemessen. Um 8.00 Uhr und ca. 16.00 Uhr zusätzlich Bestimmung von Plasmaosmolalität und Natrium (Abbruch bei Verlust von 3–4% des Körpergewichts oder Hypotension)
  - Urinproduktion ↓ = Ausschluss eines Diabetes insipidus
  - Urinproduktion unverändert hoch = Gabe von Desmopressin (4µg DDAVP i.v.)
  - Vergleich der letzten Urinosmolalität vor und höchste nach DDAVP (gemessen ca. 2h nach Gabe)
  - Defekt der ADH-Sekretion bewiesen (Diabetes insipidus centralis), falls Anstieg der Urinosmolalität durch exogenes DDAVP (1-Desamino-8-D-Arginin-Vasopressin = Desmopressin) >10% nach Plateau; kein weiterer Anstieg der Urinosmolalität spricht für einen Diabetes insipidus renalis
- Heutzutage setzt sich anstellte eines Durstversuchs mehr die Bestimmung von Serumnatrium und -copeptin durch: ↑: Diabetes insipidus renalis; ↓: kompletter Diabetes insipidus centralis

> **Cave:**
>
> Ist nach Anamnese und Basisdiagnostik die Situation bereits geklärt, ist eine weiterführende Labordiagnostik nicht zwingend erforderlich. Ein klinisches Ansprechen auf die Gabe von Vasopressin differenziert dann lediglich zwischen zentralem und nephrogenem Diabetes insipidus.

Bildgebende Diagnostik

MRT

- Zum Ausschluss eines Tumors als Auslöser eines zentralen Diabetes insipidus ist eine kraniale Bildgebung erforderlich.

Sonstige

- augenärztliche Untersuchung (Gesichtsfeldausfall; Visusminderung; Sehstörung) zum Ausschluss eines Hirntumors

Histologie, Zytologie und klinische Pathologie

Molekulargenetische Diagnostik

- zu 90% X-chromosomal vererbt (nur Jungen betroffen): ursächlich Varianten im *AVPR2*-Gen (Xq28; codiert für den Vasopressin-V2-Rezeptor von ADH; Steigerung der Wasserpermeabilität der basolateralen Membran der Tubuluszellen)
- zu 10% autosomal-rezessiv oder autosomal-dominant vererbt: ursächlich Varianten im *AQP2*-Gen (codiert für einen Vasopressin-sensitiven Wasserkanal der Nierentubuli)

Differenzialdiagnosen

- s. Tab. 215.1

Tab. 215.1 Differenzialdiagnosen des Diabetes insipidus renalis.

Differenzialdiagnose (absteigend sortiert	Häufigkeit der Differenzialdiagnose im	wesentliche diagnostisch	Sicherung der Diagnose

nach klinischer Relevanz)	Hinblick auf das Krankheitsbild (häufig, gelegentlich, selten)	richtungsweisende Anamnese, Untersuchung und/ oder Befunde	
Diabetes mellitus	sehr häufig	Glukosurie; erhöhter Blutzucker; diabetisches Koma	Ausschlussdiagnose: normaler Blutzucker und negativer Urin-Glukosestick beweisen einen Diabetes insipidus
neurotische (psychogene) Polydipsie	häufig	Polyurie und Polydipsie	Durstversuch (Anstieg der Urinosmolalität nach Durstversuch beweisend für psychogene Polydipsie)

Therapie

Therapeutisches Vorgehen

- Der Verdacht auf einen Diabetes insipidus bei einem Säugling ist eine Notfalldiagnose und bedarf aufgrund der drohenden Exsikkose einer sofortigen stationären Abklärung und Behandlung
- Bei älteren Kindern kann die adäquate Flüssigkeitszufuhr/Elektrolytzufuhr meistens selbst gut gesteuert werden, sodass weitere therapeutischen Maßnahmen mit dem betreuenden Zentrum abgesprochen werden sollten.
- Die Behandlung besteht aus drei Grundpfeilern:
  - adäquate ADH-Zufuhr
  - adäquate Elektrolyt-/Flüssigkeitszufuhr
  - Behandlung der zugrunde liegenden Erkrankung

Konservative Therapie

- Behandlung der Grunderkrankung
- neurochirurgisches Vorgehen bei Hirntumor
- Absetzen von toxischen Substanzen/Medikamenten

Pharmakotherapie

Diabetes insipidus centralis

- gutes Ansprechen auf Desmopressin (Vasopressinanalogon ohne vasokonstriktorische Wirkung)
- Applikationsart: oral, nasal oder subkutan
- Cave: Hyponatriämie als schwere Nebenwirkung

Diabetes insipidus renalis (deutlich schwieriger zu behandeln)

- eiweiß-/kochsalzarme Diät
- Steigerung der Urinosmolaliät durch Hemmung der Na-Reabsorption: Thiaziddiuretika (z.B. Hydrochlorothiazid 2mg/kg/d in 2 Dosen)
- Prostaglandinsynthesehemmer/NSAIDs (nonsteroidal anti-inflammatory drug = nichtsteroidales Antirheumatikum) reduzieren die glomeruläre Filtrationsrate: z.B. Indomethacin 1–3mg/kg/d in 3–4 Dosen oder Ibuprofen) [1]

Verlauf und Prognose

- Prognose gut, wenn Diagnose vor starker Dehydratation gestellt werden kann
- normale Entwicklung von Säuglingen bei rascher Diagnosestellung möglich (Cave: mentale Retardierung bei häufiger Dehydration möglich)
- Schnelle Beseitigung der zugrunde liegenden Ursache verbessert die renale Prognose bei nicht genetischen Formen der Erkrankung.

Literatur

Quellenangaben

- [1] Böckenhauer D. Diabetes insipidus. In: Geary DF, Schaefer F, Hrsg. Comprehensive Pediatric Nephrology: St Louis, Missouri: Mosby Elsevier; 2008: 489–498

Wichtige Internetadressen

- Netzwerk Hypophysen- und Nebennierenerkrankungen e.V.: www.glandula-online.de/
- Informationen zu Diabetes insipidus unter folgenden Anlaufstellen: Elterndatenbank von Kindernetzwerk e.V. (unter 06021/12030 oder unter info@kindernetzwerk.de): www.kindernetzwerk.de/de/lotse/Elterndatenbank.php

Zystinose

Rainer Büscher

Steckbrief

Die Zystinose ist eine autosomal-rezessiv vererbte Speicherkrankheit, die auf einer Transportstörung des schwer löslichen Zystins aus den Lysosomen beruht. Daraus resultiert die Akkumulation von Zystin in den retikuloendothelialen Zellen mehrerer Organe, darunter Niere, Leber, Milz, Lymphknoten, Knochenmark und Kornea. In der Niere kann es zu schweren Funktionsstörungen bis hin zum chronischen Nierenversagen im frühen Kindesalter kommen. Neben nephrologischen, muskulären und zerebralen Problemen leiden die Patienten vor allem unter starkem Tränenfluss und Photophobie. Man unterscheidet die am häufigsten auftretende infantile (nephropathische) Form von einer juvenilen und einer adulten (okulären) Form. Die Diagnose wird durch die Bestimmung des Zystingehalts in den Leukozyten gesichert.

Synonyme

- Cystinose
- Amindiabetes
- Lignac-Syndrom
- Abderhalden-Fanconi-Syndrom
- Bürki-Rohner-Cogan-Syndrom

Keywords

- Zystinose
- Zystin
- Zysteamin
- Speicherkrankheit
- Retinopathie
- Myopathie

Definition

Die Zystinose ist eine seltene, autosomal-rezessiv vererbte lysosomale Speicherkrankheit, bei der das schwer lösliche Zystin in unterschiedlichen Organen akkumuliert und zu schwersten nephrologischen, muskulären und okulären Symptomen führt.

Epidemiologie

Häufigkeit

- 1:200000
- In Deutschland leben ca. 115–125 betroffene Patienten, davon <50 Erwachsene.

Altersgipfel

- infantile oder nephropathische Zystinose (häufigste Form): erste klinischen Symptome im

3.–6. Lebensmonat

- juvenile Form: Beginn um das 8. Lebensjahr
- Erwachsene: überwiegend okuläre Form

Geschlechtsverteilung

- männlich : weiblich = 1:1

Prädisponierende Faktoren

- nicht bekannt

Ätiologie und Pathogenese

- Man unterscheidet drei Formen der Erkrankung nach ihrem Verlauf.
  - infantile oder nephropathische Zystinose: häufigste Form (Defekt des *CTNS*-Gens auf Chromosom 17, das für das lysosomale Membranprotein Zystinosin codiert (Abb. 216.1), was wiederrum für den Transport von Zystin aus dem Lysosom verantwortlich ist.
  - juvenile (intermediäre) Form
  - adulte Form (überwiegend okuläre Symptome)

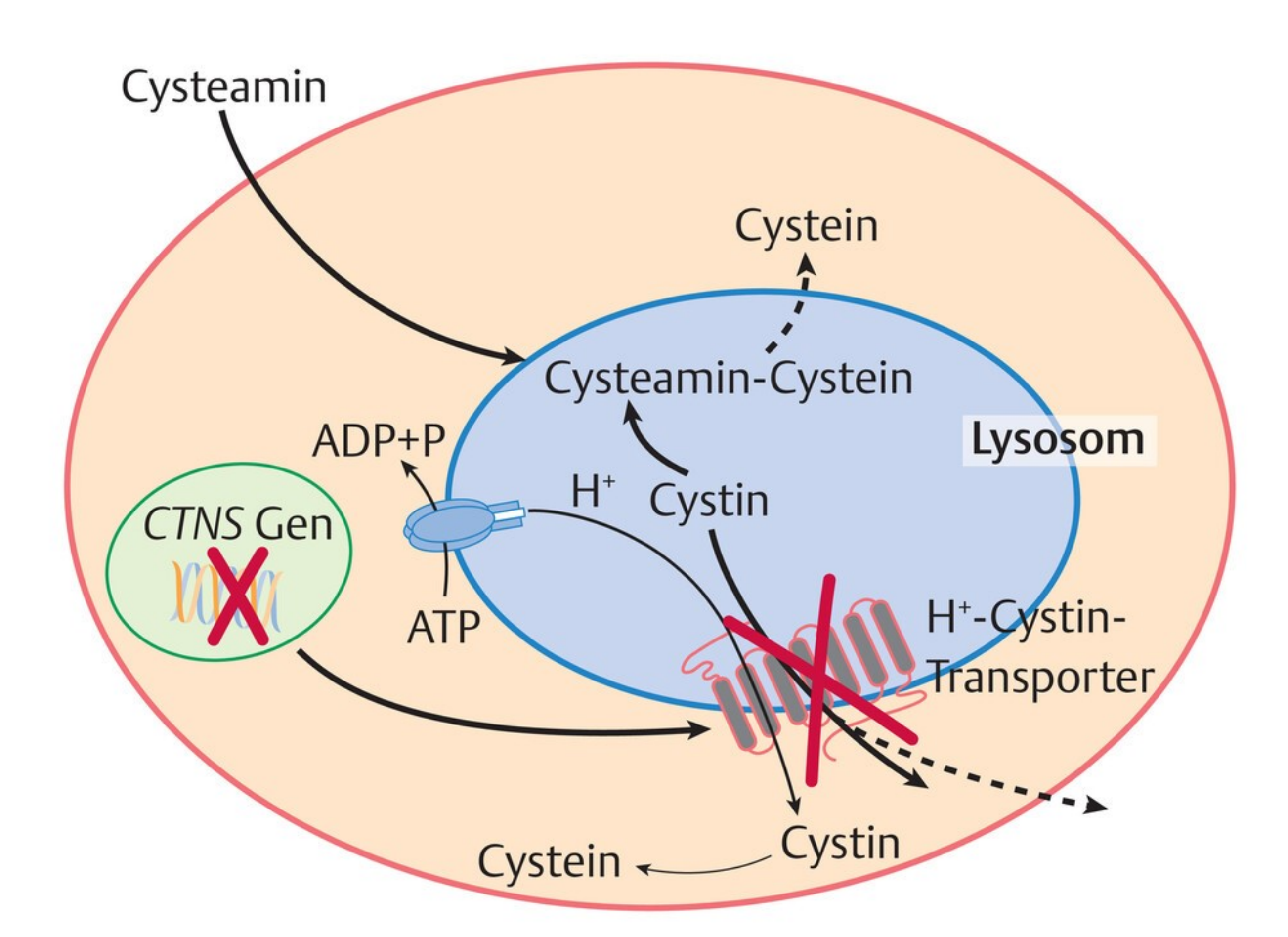


Abb. 216.1 Pathophysiologie der Zystinose.

Durch den defekten Transporter kann Zystin nicht aus dem Lysosom transportiert werden und lagert sich so vornehmlich im Knochenmark, Milz, Bindehaut, Kornea, Leber, Lymphknoten und Niere ab. Eine zystinentspeichernde Therapie kann mit Zysteamin erfolgen.

Symptomatik

Häufigste infantile (nephropathische) Form (95% aller Fälle)

- erste Lebensmonate meistens symptomfrei
- durch Pigmentmangel bedingte ausgeprägt blaue Augen und dünne, strohblonde Haare
- langsames Fortschreiten bis zum chronischen Nierenversagen in den ersten zehn Lebensjahren
- Polyurie-Polydipsie-Syndrom (3.–6. Lebensmonat)
- Elektrolytentgleisungen
- Erbrechen mit Dehydratation

- verzögerte Größen-/Gewichtszunahme
- Vitamin-D-refraktäre Rachitis (Spontanfrakturen)
- okuläre Symptome (Tränenfluss, Photophobie)
- Muskelschwäche/Kraftlosigkeit
- Hypothyreose
- zerebrale Symptome/mentale Retardierung (hellblonde Patienten meist weniger betroffen)

Juvenile Form (5% aller Fälle)

- Beginn um das 8. Lebensjahr
- Wachstum nicht beeinträchtigt
- intermediärer klinischer Schweregrad mit späterem Beginn des Nierenversagens
- Nierenschädigung ähnlich wie bei infantiler Form

Adulte Form

- Photophobie, sonst meist keine weiteren Symptome

Diagnostik

Diagnostisches Vorgehen

- Beweisend ist der quantitative Nachweis einer intrazellulären Zystinvermehrung in Leukozyten (Zystinspiegel von >1,0nmol Hemizystin/mg Protein in den Granulozyten), Hautfibroblasten und aus Amnionkulturen (Pränataldiagnostik). Als Bestätigungsdiagnostik dient die Molekulargenetik.

Anamnese

- auffällige Schwangerschafts-/Geburtsanamnese
- auffälliger Phänotyp (blonde Haare bei sonst dunkelhaariger Familie)
- Familienanamnese für Nierenerkrankungen
- Wachstum (Perzentilenverlauf von Körperlänge und Körpergewicht)
- Ernährungsanamnese
- Knochenfrakturen/Knochendeformitäten
- Polydipsie (auffällig starkes Durstgefühl) und Polyurie
- Photophobie

Körperliche Untersuchung

- Blutdruck (Hypotonie als Zeichen einer Dehydratation, Hypertonie als Zeichen eines Nierenversagens)
- Zeichen der Malnutrition
- Zeichen einer Rachitis (Fontanellenschluss, Zahnschmelzdefekte, Genua vara, Rosenkranz etc.)
- Zeichen einer Osteomalazie (alte Frakturen)
- Zeichen einer Myopathie (Muskelhypotonie)
- Ödeme (Nierenversagen)
- augenärztliche Untersuchung

Labor

- durch Nierenbeteiligung initial Störung des proximalen Tubulus (Fanconi-Syndrom), später auch Störung des distalen Tubulus
- Störung der Rückresorption und damit vermehrte Ausscheidung von Wasser, Kalium, Bikarbonat, Aminosäuren, Glukose und Phosphat
- metabolische Azidose bei normaler Anionenlücke

Mikrobiologie

Molekularbiologie

- Pränataldiagnostik: Messung von 35S-markierten Zystin in Fibroblasten, Amnionzellen oder Chorionzotten

Bildgebende Diagnostik

Sonografie

- Nachweis einer aufgehobenen Mark-Rinden-Differenzierung als Zeichen einer chronischen Niereninsuffizienz
- selten Zeichen einer Nephrokalzinose bei ausgeprägter Rachitis

Instrumentelle Diagnostik

Spaltlampenuntersuchung

- Nachweis von Zystinkristallen in der Kornea und den Konjunktiven (Abb. 216.2)

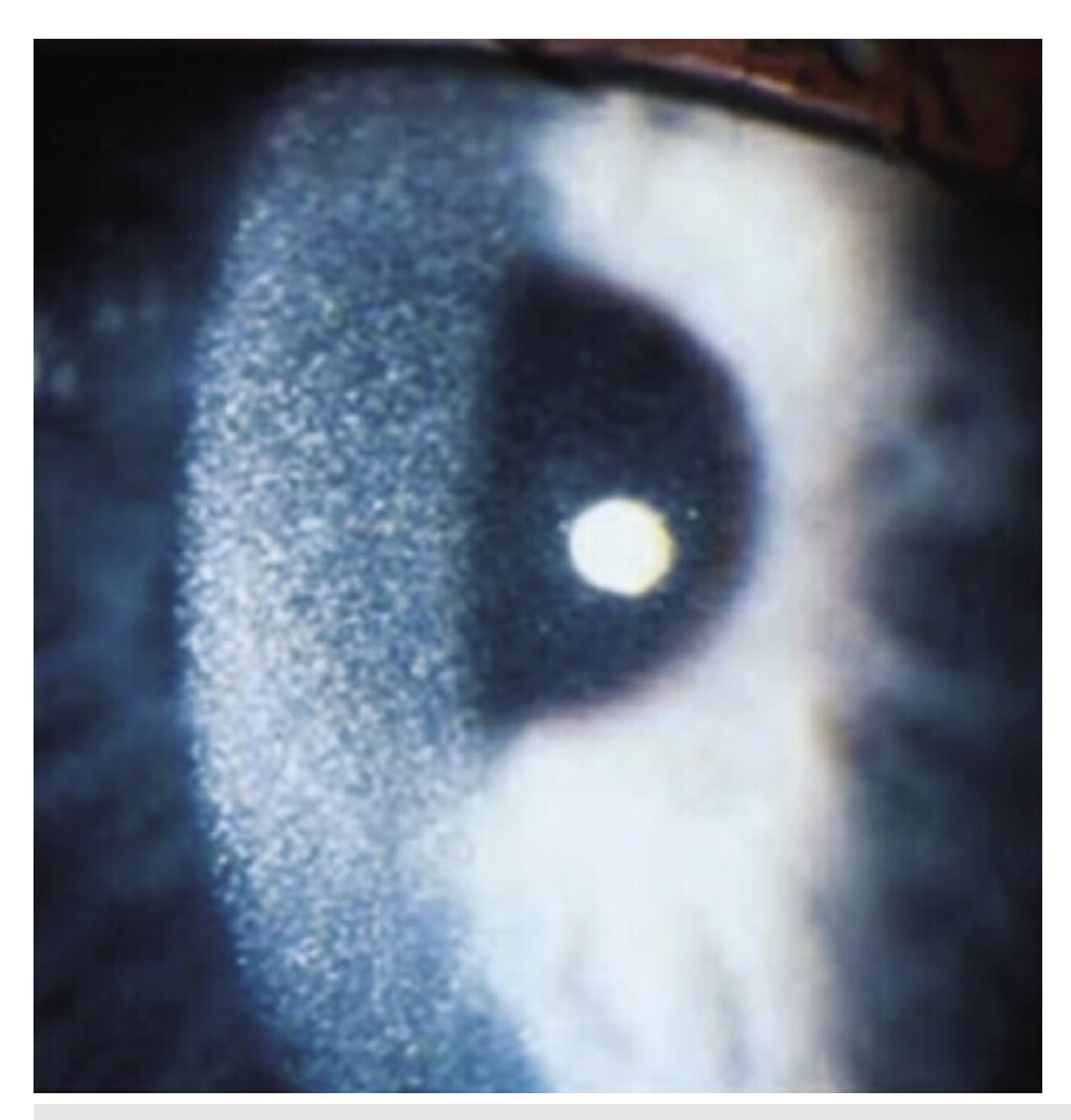


Abb. 216.2 Spaltlampenuntersuchung.

Ablagerungen von Zystinkristallen in der Kornea und den Konjuktiven.

Histologie, Zytologie und klinische Pathologie

Nierenbiopsie

- Nachweis einer interstitiellen Fibrose und Sklerosierung

Molekulargenetische Diagnostik

- Mutationen im *CTNS*-Gen
- mehr als 90 Mutationen beschrieben
- häufigste Mutation ist die 57.2-kb-Deletion

Differenzialdiagnosen

- s. Tab. 216.1

Tab. 216.1 Differenzialdiagnosen der Zystinose.			
Differenzialdiagnose (absteigend sortiert nach klinischer Relevanz)	**Häufigkeit der Differenzialdiagnose im Hinblick auf das Krankheitsbild (häufig, gelegentlich, selten)**	**wesentliche diagnostisch richtungsweisende Anamnese, Untersuchung und/ oder Befunde**	**Sicherung der Diagnose**
De-Toni-Debré-Fanconi-Syndrom	Die Zystinose ist die häufigste Ursache des renalen Fanconi-Syndroms im Kindesalter.	Polyurie/Polydipsie	Nachweis einer kombinierten Glukosurie, Aminoazidurie und Hyperphosphaturie
schwere (Vitamin-D-resistente) Rachitis	selten	pathologische Knochenfrakturen; Genua vara; sekundärer Hyperparathyreoidismus	radiologisch; Nachweis des Hyperparathyreoidismus

Therapie

Therapeutisches Vorgehen

- Da es sich bei der Zystinose um eine Multiorganerkrankung handelt, kommt der interdisziplinären Behandlung eine große Bedeutung zu. Es gibt in Deutschland spezialisierte Zentren, die eine allumfassende Behandlung der Patienten gewährleisten können.
- Ein kurativer Behandlungsansatz existiert derzeit nicht, sodass das oberste Behandlungsprinzip der Ausgleich der durch das renale Fanconi-Syndrom entstandenen Elektrolyt- und Flüssigkeitsverluste ist.
- Seit Einführung der zystinentspeichernden Therapie mit Zysteamin in den 90er-Jahren konnte die Prognose der Patienten deutlich verbessert werden.
- Bezüglich der Augenprobleme wird Zysteamin zusätzlich in topischer Form als Augentropfen verabreicht.
- Alle Patienten mit nephropathischer Zystinose sind früher oder später auf eine Nierenersatztherapie angewiesen.
- Die Grunderkrankung geht zwar nicht auf die transplantierte Niere über, die systemischen Probleme der Erkrankung bleiben aber unverändert bestehen und erfordern eine lebenslange stringente Therapie.

Allgemeine Maßnahmen

- Bislang ist nur symptomatische Behandlung möglich.
- Nach Einführung der systemischen Zysteamintherapie (BRD 1985) änderte sich der Krankheitsverlauf von einer primär letalen Erkrankung in eine chronische Multisystemerkrankung.
- Intralysomal wird dabei Zystin in Zystein und dann in ein Disulfidgemisch aus Zystein und Zysteamin umgewandelt, was durch andere Carrier aus dem Lysosom geschleust wird.
- Akzeptanz des Zysteamins (Cystagon, Europa 1997) aufgrund gastrointestinaler Symptome, häufigere Gaben (4× täglich) und ausgeprägter Halitosis (schwefelhaltige Abbauprodukte) eher schlecht (soziale Isolation)
- neuerdings bessere Adhärenz mit Einführung der retardierten Form des Zysteamins (Mercaptamin, Procysbi), 2× täglich
- lebenslange Therapie mit Zysteamin-Augentropfen (4× täglich ein Tropfen/Auge)

Konservative Therapie

- Elektrolyt- und pH-Wertverschiebungen müssen beobachtet und gegebenenfalls korrigiert werden.
- Therapie mit Wachstumshormon
- Behandlung der Rachitis mit Vitamin D
- Alle Patienten mit nephropathischer Zystinose brauchen eine Nierenersatztherapie!

- bei terminaler Niereninsuffizienz (mittleres Alter in Deutschland 12,5 Jahre) Nierenersatztherapie mittels Hämo-/Peritonealdialyse
- Nierentransplantation (Spenderorgan ist bei nephropathischer Zystinose nicht betroffen!)

Nachsorge

- Aufgrund der Komplexität der Erkrankung werden erwachsene Patienten mit infantiler nephropathischer Zystinose in der Regel nephrologisch (weiter-)betreut.

Verlauf und Prognose

- Prognose von der Verlaufsform abhängig
- Unbehandelt endet die infantile Form innerhalb der ersten Lebensdekade letal.
- Nach Einführung von Zysteamin und der Möglichkeit der Nierenersatztherapie/ Nierentransplantation erreichen Patienten mit infantiler nephropathischer Zystinose oft das Erwachsenenalter.
- langfristige Prognose abhängig von der Ausprägung der extrarenalen Symptome
- okuläre Form (überwiegend Erwachsene) mit insgesamt guter Prognose und wenig Einschränkungen

Literatur

Literatur zur weiteren Vertiefung

- [1] Emma F, Nesterova G, Langman C et al. Nephropathic cystinosis: an international consensus document. Nephrol Dial Transplant 2014; 29: iv87–iv94
- [2] Treikauskas U, Zerell K, Harms E et al. Nephropathische Cystinose: Spätkomplikationen einer Multisystemerkrankung – Langzeitergebnisse der interdisziplinären Cystinose-Sprechstunde Traunstein. Nieren- und Hochdruckkrankheiten 2016; 45: 432–443

Wichtige Internetadressen

- Selbsthilfegruppen, z.B. www.cystinose-selbsthilfe.de

Hämolytisch-urämisches Syndrom

Christine Okorn

Steckbrief

Das hämolytisch-urämische Syndrom (HUS) ist definiert durch die Trias mikroangiopathische hämolytische Anämie, Thrombozytopenie und akute Niereninsuffizienz. Unterschieden werden muss zwischen dem infektassoziierten STEC-HUS, dem komplementvermittelten HUS und seltenen Formen. Das STEC-HUS ist Folge einer Infektion mit Shigatoxin-produzierenden enterohämorrhagischen Escherichia coli (STEC). Es gehört zu den häufigsten Ursachen eines akuten Nierenversagens im Kleinkindalter. Etwa ⅔ der Patienten benötigen in der Akutphase eine Dialysebehandlung. Das STEC-HUS ist selbstlimitierend und weist eine gute Prognose auf. Dem seltenen komplementvermittelten HUS liegt eine Überaktivierung der Komplementkaskade zugrunde. Es finden sich vergleichsweise schwerere und rekurrierende Verläufe [2], [3].

Synonyme

- hemolytic uremic syndrome

Keywords

- STEC-HUS
- komplementvermitteltes HUS
- thrombotische Mikroangiopathie (TMA)
- mikroangiopathische hämolytische Anämie
- Thrombozytopenie

- akute Niereninsuffizienz

Definition

Das hämolytisch urämische Syndrom ist gekennzeichnet durch die klinische Trias:

- mikroangiopathische hämolytische Anämie
- Thrombozytopenie
- Einschränkung der Nierenfunktion

Einteilung nach Ätiologie/Pathophysiologie [5]:

- STEC-HUS (ca. 90%): verursacht durch Shigatoxin-produzierende enterohämorrhagische Escherichia-coli-Bakterien (STEC)
- komplementvermitteltes HUS (5–10%): gekennzeichnet durch eine Komplementdysregulation, welche funktionell zu einer Überaktivität des Komplementsystems führt

Daneben existieren seltenere HUS-Formen:

- pneumokokkenassoziiertes HUS
- medikamentenassoziiertes HUS (z.B. Calcineurin-Inhibitoren)
- Cobalamin-C-Mangel (Manifestation meist im Säuglingsalter)
- hereditäre HUS-Form (DGKE-Mutation, DGKE = Diacylglycerinkinase ε); Manifestation meist im Säuglingsalter)
- HUS im Rahmen von Grunderkrankungen, z.B. systemischer Lupus erythematodes, Knochenmarktransplantation

Epidemiologie

Häufigkeit

- Das STEC-HUS tritt in Deutschland mit einer Inzidenz von 0,11/100000 Einwohner auf bzw. etwa 90 HUS-Fälle/Jahr [4].
- Das komplementvermittelte HUS weist eine Inzidenz von etwa 2/1000000 auf.

Altersgipfel

- Das STEC-HUS tritt klassischerweise bei Kindern im Alter von 2 bis 5 Jahren auf.
- Das komplementvermittelte HUS kann in jedem Lebensalter auftreten.

Geschlechtsverteilung

- keine

Prädisponierende Faktoren

- STEC-HUS: Infektion mit Shigatoxin-produzierenden Bakterien (enterohämorrhagische E. coli, Shigellla dysenteriae Typ I, Citrobacter)
- komplementvermitteltes HUS: Mutationen/inhibierende Autoantikörper, welche zur unkontrollierten Aktivierung des Komplementsystems führen
- pneumokokkenassoziiertes HUS: invasive Infektion mit Neuraminidase-produzierenden Pneumokokken

Ätiologie und Pathogenese

STEC-HUS

Ätiologie

- Infektion mit Shigatoxin-produzierende Escherichia coli (STEC) (häufigster Serotyp O157:H7).
  - Die Infektion erfolgt nach der Ingestion von kontaminierten Lebensmitteln (unzureichend gegartes Fleisch, kontaminiertes Gemüse, rohe Milch).
  - Auch eine Übertragung von Mensch zu Mensch ist möglich.

- Infektion mit selteneren Shigatoxin-produzierende Bakterien: Shigella dysenteriae Typ 1, Citrobacter

Pathogenese

- Ingestion von Shigatoxin-produzierenden Escherichia coli
- Kolonialisierung der Enterozyten und Destruktion der Mikrovilli
- Shigatoxin gelangt in die Blutbahn und bindet an den Globotriaosylceramid-Rezeptor (Gb3) der Endothelzellen peripherer Organe.
- Via Endozytose gelangt Shigatoxin in die Endothelzellen.
- Endothelzellschädigung durch ribotoxischen Stress, Zytokinfreisetzung, Apoptose
- nachfolgende Gerinnungsaktivierung und Thrombenbildung
- thrombotische Mikroangiopathie (TMA) mit Thrombozytopenie, hämolytischer Anämie und akuter Niereninsuffizienz [6]

Komplementvermitteltes HUS

- genetisch bedingte oder erworbene Störung des Komplementsystems mit unkontrollierter Aktivierung des alternativen Komplementwegs
- vermehrte Aktivierung von Komplement C3 und/oder verminderte Inaktivierung von Komplement C3b
- Bildung von C5b-9-Komplexen (Membran-Attack-Komplex) auf den Endothelzelloberflächen mit nachfolgender Endothelzellschädigung
- thrombotische Mikroangiopathie (TMA) mit Thrombozytopenie, hämolytischer Anämie und akuter Niereninsuffizienz [6]

Symptomatik

STEC-HUS

- 3–7d nach Ingestion von STEC typischerweise Diarrhö, häufig blutig
- bei 5–15% innerhalb von 1–2 Wochen Auftreten eines typischen HUS mit mikroangiopathischer Anämie, Thrombozytopenie und akuter Niereninsuffizienz
- Klinisch im Vordergrund stehen die gastrointestinale Beteiligung mit klassischerweise blutiger Diarrhö, eine Anämie sowie die akute Niereninsuffizienz.
- Patienten fallen auf durch:
  - reduzierten Allgemeinzustand
  - Diarrhö (häufig blutig)
  - Blässe/Tachykardie
  - Oligurie/Anurie, Ödeme, ggf. arterieller Hypertonus
- Ca. 50–65% der Patienten benötigen in der Akutphase eine Dialysebehandlung. Zumeist zeigt sich eine Erholung der Nierenfunktion innerhalb von 1–2 Wochen.
- Die Mortalität in der Akutphase beträgt 2–5%.
- weitere extrarenale Manifestation:
  - ZNS-Beteiligung (Vigilanzminderung, Krampfanfall) – ca. 10%
  - seltener:
    - Pankreatitis (Erhöhung der Pankreasenzyme/Glukosetoleranzstörung)
    - Myokardischämie (Erhöhung von Troponin I)
    - Rhabdomyolyse (CK-Erhöhung, CK = Kreatinkinase)
- Langzeitfolgen lassen sich bei etwa ⅓ der Patienten nach 5 Jahren finden [7]:
  - Hypertonus (10%)
  - Proteinurie (18%)
  - Einschränkung der GFR (7%; GFR = glomeruläre Filtrationsrate)

    - neurologische Symptome (4%)

Komplementvermitteltes HUS

- Der Erkrankungsbeginn ist in aller Regel akut und wird häufig getriggert durch Infekte.
- Histologisch besteht eine thrombotische Mikroangiopathie (TMA), welche zu Anämie, Thrombozytopenie und akuter Niereninsuffizienz führt.
- Klinisch fallen die Patienten auf durch:
    - Blässe/Tachykardie
    - Oligurie/Anurie, Ödeme, ggf. arterieller Hypertonus
    - ggf. extrarenale Symptome, bei 20% Beteiligung des ZNS
- Die Langzeitprognose ist deutlich schlechter als beim typischen HUS und gekennzeichnet durch rekurrierende Episoden und eine progrediente Verschlechterung der Nierenfunktion.

Diagnostik

Diagnostisches Vorgehen

- Die Diagnose eines hämolytisch-urämischen Syndroms ist in aller Regel innerhalb weniger Stunden zu stellen.
- Unabhängig von der Ätiologie zeigt sich das Bild einer mikroangiopathischen hämolytischen Anämie mit Thrombozytopenie und akuter Niereninsuffizienz.
- Histologisch besteht eine thrombotische Mikroangiopathie.
- Im Rahmen der Diagnostik gilt es, auch an extrarenale Manifestationen zu denken.
- Die Indikation für eine Dialyse sollte von einem kindernephrologischen Zentrum gestellt werden.
- Hinsichtlich der Ätiologie liefern Manifestationsalter und Anamnese (Verzehr kontaminierter Lebensmittel? blutige Durchfälle?) erste Hinweise.
- Weiteren Aufschluss liefert die entsprechende Labordiagnostik (Nachweis von STEC? Komplementverbrauch?).
- ACHTUNG – MELDEPFLICHT! → Dem Gesundheitsamt wird gemäß §6 Abs. 1 Nr. 1 IfSG der Krankheitsverdacht, die Erkrankung sowie der Tod an enteropathischem hämolytisch-urämischen Syndrom (HUS) sowie gemäß §7 Abs. 1 IfSG der direkte oder indirekte Nachweis von EHEC (enterohämorrhagische Escherichia coli), soweit er auf eine akute Infektion hinweist, namentlich gemeldet.

Anamnese

- Vorerkrankungen/Lebensmittelanamnese
- Krankheitsbeginn, Krankheitsverlauf, rekurrierende Symptome
- blutige Durchfälle?
- bekannte familiäre Nierenerkrankungen?

Körperliche Untersuchung

- Es sollte eine allgemeine pädiatrisch-internistische Untersuchung unter Berücksichtigung von Hautturgor (Ödeme) sowie Blutdruckmessung (arterieller Hypertonus) erfolgen.
- Ergänzend sollte unter Berücksichtigung einer potenziellen ZNS-Beteiligung eine neurologische Untersuchung durchgeführt werden.
- zusätzlich Dokumentation von Ein- und Ausfuhr

Labor

Blutuntersuchungen

- Nachweis einer mikroangiopathischen hämolytischen Anämie mit:
    - erniedrigtem Hämoglobin
    - Thrombozytopenie

    - Fragmentozyten im peripheren Blutausstrich
    - erniedrigtem Haptoglobin
    - erhöhten Werte für LDH (Laktatdehydrogenase) und Bilirubin
    - negativem direktem Coombs-Test (Ausnahme: positiver Coombs-Test bei pneumokokkenassoziiertem HUS)
- Zeichen einer akuten Niereninsuffizienz:
    - Erhöhung der renalen Retentionsparameter (Kreatinin, Cystatin C, Harnstoff)
    - sekundäre Elektrolytstörungen (Hyperkaliämie, Hyperphosphatämie)
    - sekundäre Störung des Säure-Basen-Haushalts (metabolische Azidose)
- laborchemische Veränderungen im Rahmen einer extrarenalen Beteiligung:
    - ggf. Erhöhung von Amylase/Lipase (als Hinweis auf eine Pankreatitis)
    - ggf. Erhöhung von Troponin I (als Hinweis auf eine Myokardischämie)
- Komplementdiagnostik:
    - Komplement C3 und C4 sowie weiterführende Komplementdiagnostik zur Differenzialdiagnostik eines komplementvermittelten atypischen HUS (CH50, AP50, C3d, Faktor H, Faktor B, Faktor I, C3d, terminaler Komplementkomplex (C5b-9), Faktor-H-/Faktor-I-/Faktor-B-Antikörper)
- Homozysteinbestimmung: erhöhte Werte beim Cobalamin-C-Mangel als seltene Ursache eines HUS
- ADAMTS-13-Aktivität/-Antikörper (ADAMTS = „a disintegrin and metalloprotease with thrombospondin-1-like domains“): zur differenzialdiagnostischen Abgrenzung gegenüber der thrombotisch thrombozytopenischen Purpura (TTP)

Urinuntersuchungen

- Urinstatus
- Urinkultur
- quantitative Proteinuriediagnostik

Mikrobiologie

Kulturen

- Stuhlkultur: Erregernachweis einschließlich molekularbiologischem Toxinnachweis
- in >90% der Fälle Nachweis von Shigatoxin-produzierenden enterohämorrhagischen E. coli
- Blutkultur: Nachweis seltenerer Erreger wie Pneumokokken

Serologie

- serologische Untersuchung auf EHEC-Antikörper

Bildgebende Diagnostik

Sonografie

- In der Akutphase lassen sich hyperechogene Nieren mit deutlich vermindertem Widerstandsindex (RI), z.T. fehlender oder negativer Diastole darstellen.
- Beim typischen HUS finden sich häufig verdickte Darmwände als Hinweis auf eine Enterokolitis.

Echokardiografie

- zur Mitbeurteilung einer kardialen Beteiligung

MRT

- indiziert bei ZNS-Beteiligung

Instrumentelle Diagnostik

EKG

- zur Mitbeurteilung einer kardialen Beteiligung

EEG

- indiziert bei ZNS-Beteiligung

Histologie, Zytologie und klinische Pathologie

Nierenbiopsie

- Eine perkutane Nierenbiopsie gehört nicht zur Standarddiagnostik bei einem HUS.
- In Ausnahmefällen sollte die Indikation für eine Nierenbiopsie stets in einem kindernephrologischen Zentrum gestellt werden.

Molekulargenetische Diagnostik

- Eine molekulargenetische Diagnostik ist indiziert bei dem V.a. ein komplementvermitteltes HUS sowie andere seltene Formen, wie DGKE-HUS (DGKE = Diacylglycerinkinase ε) oder Cobalamin-C-Mangel.

Differenzialdiagnosen

- s. Tab. 217.1

Tab. 217.1 Differenzialdiagnosen des HUS.

Differenzialdiagnose (absteigend sortiert nach klinischer Relevanz)	Häufigkeit der Differenzialdiagnose im Hinblick auf das Krankheitsbild (häufig, gelegentlich, selten)	wesentliche diagnostisch richtungsweisende Anamnese, Untersuchung und/oder Befunde	Sicherung der Diagnose
thrombotisch thrombozytopenische Purpura	selten	ausgeprägte Thrombozytopenie milde Nierenfunktionseinschränkung häufige neurologische Symptome ANA-Titer erhöht	ADAMTS-13 Aktivität <10%, ggf. Nachweis von ADAMTS-13-Antikörpern

Therapie

Therapeutisches Vorgehen

- Das therapeutische Vorgehen beinhaltet unabhängig von der Genese eine supportive Therapie sowie je nach Ätiologie eine ggf. spezifische Therapie (1).

Konservative Therapie

- Flüssigkeitsmanagement mit Bilanzierung
- sofern keine Volumenüberladung vorliegt, Infusion von NaCl 0,9% 10ml/kg/h für die ersten 3h
- bei ausreichender Diurese (≥0,5ml/kg/h) Fortführen der Infusionstherapie [1]
- engmaschige Kontrolle von Elektrolyten und Säure-Basen-Haushalt
- kalium- und phosphatarme Ernährung
- supportive Therapie mit Phosphatbindern (Kalziumkarbonat, Kalziumazetat, Sevelamer) sowie Ausgleich einer bestehenden metabolischen Azidose mit Natriumbikarbonat
- engmaschige Blutdruckkontrollen, bei Bedarf antihypertensive Therapie
- strenge Indikation zur Transfusion eines Erythrozytenkonzentrats bei einer Anämie mit einem Hb-Wert <5–7g/dl, abhängig von der Dynamik des Hb-Abfalls und der Klinik des Patienten
- Transfusionen eines Thrombozytenkonzentrats sind restriktiv zu stellen und in aller Regel nicht notwendig.

STEC-HUS

- Eine spezifische Therapie steht nicht zur Verfügung.
- Eine antibiotische Therapie gilt als nicht indiziert.
- Bei einer neurologischen Beteiligung kann eine Eculizumab-Therapie (s.u.) erwogen werden.

Pneumokokkenassoziiertes HUS

- Eine antibiotische Therapie der Pneumokokkeninfektion ist indiziert.

Komplementvermitteltes HUS

- Erstlinientherapie mit Eculizimab [5]
- Die Therapie sollte zügig eingeleitet werden.
- Eculizimab (Soliris) ist ein monoklonaler C5-Antikörper, sodass die Bildung des terminalen Komplementkomplexes unterbunden wird.
- Die intravenöse Gabe erfolgt gewichtsadaptiert, initial wöchentlich, ab Woche 3 alle 2 Wochen, entsprechend den Herstellerangaben.
- Es besteht eine erhöhte Anfälligkeit für Infektionen mit bekapselten Bakterien, insbesondere Meningokokken (Serotyp A, W135, C, Y und Serotyp B) sowie ebenfalls gegenüber Pneumokokken und Haemophilus influenzae Typ B.
  - Eine frühestmögliche Impfung sollte angestrebt werden.
  - Ist noch keine Impfung erfolgt, muss eine Prophylaxe mit Methylpenicillin in therapeutischer Dosierung bis zu 2 Wochen nach erfolgter Impfung durchgeführt werden.
- Nach dem aktuellen Wissensstand wird eine lebenslange Therapie empfohlen.
- Seit Juli 2019 ist mit Ravulizumab (Ultomiris) der erste langwirksame C5-Inhibitor zugelassen.
  - Die Dosierung richtet sich nach dem Körpergewicht (siehe Herstellerangaben).
  - 2 Wochen nach der Initialdosis erfolgen weitere Gaben im Intervall von 8 Wochen.

Interventionelle Therapie

- Die Indikation für ein Nierenersatzverfahren sollte stets in einem kindernephrologischen Zentrum gestellt werden.

Hämodialyse/Peritonealdialyse

- Ca. 50–65% der Patienten benötigen in der Akutphase eine Dialysebehandlung.
- Zumeist zeigt sich eine Erholung der Nierenfunktion innerhalb von 1–2 Wochen.
- Bevorzugtes Verfahren bei Patienten mit einem typischen HUS, welche sich meist im Kleinkindalter befinden, ist die Peritonealdialyse.
- In selteneren Fällen, die beispielsweise einhergehen mit einer ausgeprägten Hyperkaliämie, kann auch eine Hämodialyse notwendig sein.

Nachsorge

STEC-HUS

- Es sollten regelmäßige Verlaufskontrollen in einem pädiatrisch-nephrologischen Zentrum erfolgen.
- Bei unkompliziertem Verlauf sollten etwa jährliche Kontrollen stattfinden.

Komplementvermitteltes HUS

- Regelmäßige nephrologische Verlaufskontrollen sowie die Gabe von Eculizimab/ Ravulizumab (Dosierung und Intervall nach Herstellerangaben) sind indiziert.

Verlauf und Prognose

STEC-HUS

- Die Prognose ist gut.
- In der Akutphase benötigen 50–65% der Patienten eine Dialysebehandlung.
- Eine terminale chronische Niereninsuffizienz ist selten.
- Langzeitfolgen lassen sich bei etwa ⅓ der Patienten nach 5 Jahren finden [7]:
  - Hypertonus (10%)
  - Proteinurie (18%)
  - Einschränkung der GFR (7%)
  - neurologische Symptome (4%)

Komplementvermitteltes HUS

- Das komplementvermittelte HUS weist eine vergleichsweise schlechte Prognose auf, ist gekennzeichnet durch rekurrierende Verläufe und führt unbehandelt in der Mehrzahl der Fälle zur terminal chronischen Niereninsuffizienz.
- Seit der Einführung von Eculizimab/Ravulizumab konnte die Prognose entscheidend verbessert werden.

Prävention

STEC- HUS

- Händehygiene nach Kontakt zu Wiederkäuern (Rinder/Schafe/Ziegen)
- Verzicht auf Rohmilchprodukte, rohes/unzureichend gegartes Fleisch (insbesondere im Kleinkindalter)
- allgemeine Händehygiene zur Vermeidung einer Übertragung von Mensch zu Mensch
- allgemeine Lebensmittelhygiene (Rohkost), um den Verzehr kontaminierter Lebensmittel zu vermeiden

Pneumokokkenassoziiertes HU

- Impfung gemäß den Empfehlungen der STIKO

Literatur

Quellenangaben

- [1] Bonany P, Bilkis MD, Iglesias G et al. Fluid restriction versus volume expansion in children with diarrhea-associated HUS: a retrospective observational study. Pediatr Nephrol 2021; 36: 103–109
- [2] Dötsch J, Weber LT. Nierenerkrankungen im Kindes- und Jugendalter. Berlin Heidelberg: Springer; 2017
- [3] Gesellschaft für Pädiatrische Nephrologie e.V. S2k-Leitlinie Hämolytisch-Urämisches Syndrom im Kindesalter. Im Internet: https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/166–002; Stand: 02.05.2023
- [4] Kuehne A, Bouwknegt M, Havelaar A et al. HUS active surveillance network Germany. Estimating true incidence of O157 and non-O157 Shiga toxin-producing Escherichia coli illness in Germany based on notification data of haemolytic uraemic syndrome. Epidemiol Infect 2016; 144: 3305–3315
- [5] Loirat C, Fakhouri F, Ariceta G et al. HUS International. An international consensus approach to the management of atypical hemolytic uremic syndrome in children. Pediatr Nephrol 2016; 31: 15–39
- [6] Picard C, Burtey S, Bornet C et al. Pathophysiology and treatment of typical and atypical hemolytic uremic syndrome. Pathol Biol 2015; 63: 136–143
- [7] Rosales A, Hofer J, Zimmerhackl LB et al. German-Austrian HUS Study Group. Need for long-term follow-up in enterohemorrhagic Escherichia coli-associated hemolytic uremic syndrome due to late-emerging sequelae. Clin Infect Dis 2012; 54: 1413–1421

Quelle:

Pape L, Okorn C, Cetiner M, Kreuzer M, Ahlenstiel-Grunow T, Büscher A, Büscher R. Nephrologie.

In: Kerbl R, Reiter K, Wessel L, Hrsg. Referenz Pädiatrie. Version 1.0. Stuttgart: Thieme; 2024.

Shortlink: https://eref.thieme.de/1ZN3BYHD